UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1969-1970 — N° 28

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de
DOCTEUR en PHARMACIE

par

ANNE-MARIE COLETTE

Pharmacien
Certifiée de Physiologie animale
et de Chimie biologique de la Faculté des Sciences
Titulaire de l'A.E.A. de Biochimie de la Faculté des Sciences

---

LES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES DANS LES HYPERTENSIONS EXPERIMENTALES DU RAT

Soutenue le 29 novembre 1969 devant la Commission d'Examen

MM.	Jean-Claude STOCLET, Professeur	Président
	Pierre METAIS, Professeur	Juge
	André STAHL, Professeur	"
	Jean SCHWARTZ, Professeur	"
	Roger-Benoit BLOCH, Professeur	"

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552713_0003

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1969-1970 — N° 28

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de

DOCTEUR en PHARMACIE

par

ANNE-MARIE COLETTE

Pharmacien

Certifiée de Physiologie animale
et de Chimie biologique de la Faculté des Sciences

Titulaire de l'A.E.A. de Biochimie de la Faculté des Sciences

---

LES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES DANS LES HYPERTENSIONS EXPERIMENTALES DU RAT

Soutenue le 29 novembre 1969 devant la Commission d'Examen

MM.	Jean-Claude STOCLET, Professeur	Président
	Pierre METAIS, Professeur	Juge
	André STAHL, Professeur	"
	Jean SCHWARTZ, Professeur	"
	Roger-Benoit BLOCH, Professeur	"

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERVITE DE STRASBOURG

Doyen : M. G. DIRHEIMER, Président du Conseil Transitoire de Gestion,
Chargé des fonctions de Doyen.

Doyens honoraires : MM. P. DUQUENOIS - M. HASSELMANN

Assesseur : M. G. LAUSTRIAT, Vice-Président du Conseil Transitoire de Gestion,
Chargé des fonctions d'Assesseur.

Secrétaire : M. Ch. CLADY.

Professeurs :

MM. R. SARTORY	T.	Bactériologie et Cryptogamie
P. CORDIER	T.	Pharmacie chimique
P. DUQUENOIS	T.	Matière médicale
P. JAEGER	T.	Botanique
G. GAZET DU CHATELIER	T.	Pharmacie galénique
M. HASSELMANN	T.	Chimie analytique
J. SCHREIBER	T.	Chimie organique
P. METAIS	T.	Chimie biologique
G. LAUSTRIAT	T.	Physique et Mathématiques
J. Cl. STOCLET	T.	Pharmacodynamie
G. DIRHEIMER	T.	Toxicologie
J. MALGRAS	T.P.	Hygiène
A. LEDOUX	S.C.	Zoologie
L. JUNG	S.C.	Physique
C. MATHIS	S.C.	Pharmacie galénique
A. STAHL	S.C.	Biochimie pharmaceutique

Professeurs honoraires : MM. Ch. LAPP - J.P. EBEL.

Maîtres de conférences :

MM. Ch. F. LAPP	Sciences physico-chimiques
C.G. WERMUTH	Chimie organique

Maître de conférences honoraire : M. E. COLLARD.

Cours complémentaires :

MM. BOEGLIN	Gestion et Comptabilité pharm.
GREGOIRE	Législation pharmaceutique

Chefs de travaux pratiques :

Mme M. KRISTENSEN-REH	Chimie
Mme N. OURISSON-HEILIGENSTEIN	Physiologie végétale
MM. Ch. ROMOND	Bactériologie
P. LAUGEL	Chimie

Mme J. WENCKER-SCHAELDERLE ..... Physique et Mathématiques
Mlle C. ASSENMACHER (délégué dans les fonctions) ..... Chimie
MM. J.J. BEFORT ....(" " " .. Anatomie et Histologie
D. GERARD .....(" " " .. Physique
H. IAMI .....(" " " .. Physique
J.P. SCHMITT ...(" " " .. Pharmacie galénique
Mme A. LONSDORFER ..(" " " .. Chimie biologique
Mme L. CHAUMIEN ....(" " " .. Zoologie et Parasitologie
Mme M. DOLEGEAL ....(" " " .. Pharmacodynamie
MM. Cl. SCHICKELE ..(" " " .. Microbiologie
M. FLAMMANG ....(" " " .. Chimie
A. BERNARD .....(" " " .. Essais de médicaments végétaux.

A MES PARENTS

A MON ONCLE ET A MA TANTE, MONSIEUR ET MADAME ANDRE GRAPPE

en toute reconnaissance et affection.

A MON FIANCE

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-CLAUDE STOCLET

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.
Qu'il agréé l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN METAIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE STAHL

qui nous ont reçu avec beaucoup de sympathie et ont accepté de faire partie de notre jury.
Nous adressons nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SCHWARTZ

Il a accepté de nous accueillir dans son laboratoire
et nous a témoigné une constante sollicitude.
Il a inspiré ce travail et en a permis la réalisation.
En hommage de profonde gratitude
et de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER BENOIT BLOCH

qui n'a cessé de nous prodiguer ses encouragements
et de nous guider judicieusement au cours de
notre travail.
Son aide précieuse en a permis l'achèvement.
En témoignage de notre vif et respectueux attachement.

A MONSIEUR ALPHONSE HUBSCH, DU DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
DU CENTRE DE RECHERCHES NUCLEAIRES DE CRONENBOURG

dont l'aide ne nous fit jamais défaut,
avec tous nos remerciements.

A TOUS CEUX DE L'EQUIPE DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE

En toute amitié.

ABREVIATIONS UTILISEES

ET	:	EAU TOTALE
EEC	:	EAU EXTRACELLULAIRE
EIC	:	EAU INTRACELLULAIRE
Kp	:	POTASSIUM PLASMATIQUE
KE	:	POTASSIUM ECHANGEABLE
KIC	:	POTASSIUM INTRACELLULAIRE
KEC	:	POTASSIUM EXTRACELLULAIRE
Nap	:	SODIUM PLASMATIQUE
NaE	:	SODIUM ECHANGEABLE
NaEC	:	SODIUM EXTRACELLULAIRE
Na Res	:	SODIUM RESIDUEL
PA	:	PRESSION ARTERIELLE
t	:	TEST DE COMPARAISON DES MOYENNES
p	:	PROBABILITE
n	:	NOMBRE D'ANIMAUX
CPM	:	COUPS PAR MINUTE

S O M M A I R E

Introduction 1

1) ELECTROLYTES ET CONTRACTILITE VASCULAIRE 2

A) Sodium 3
B) Potassium 6
C) Calcium 7

2) SODIUM, POTASSIUM et HYPERTENSION ARTERIELLE 8

A) Effets hypotenseurs de la restriction sodique 8
B) Effets hypertenseurs de la surcharge sodique 9
C) Apport sodique et hypertension artérielle humaine. 10

Chapitre I : LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES EXPERIMENTALES DU RAT

- l'hypertension artérielle rénale de type Goldblatt 12
- l'hypertension neurogène par défrénation 12

Rappel des techniques d'hypertension artérielle expérimentale 13

1) HYPERTENSIONS D'ORIGINE ENDOCRINIENNE 13

a) Par surcharge en sel et par administration d'hormones corticosurrénaliennes 13
b) Hypertension de régénération surrénalienne 15

2) HYPERTENSIONS ARTERIELLES RENALES 15

A) Ischémie rénale 15
a) par sténose de l'artère rénale 15
b) par compression du parenchyme rénal 16

c) mécanisme de l'hypertension rénovasculaire 16
d) méthode employée 17

B) Par néphrectomie 18

3) HYPERTENSION PAR DEFRENATION 18

a) les barorécepteurs et les nerfs frénateurs 19
b) Section des nerfs frénateurs et pression artérielle 20
c) Méthode employée 21

Chapitre II : TECHNIQUES DE DETERMINATION DES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES 22

A) Données générales : 22

a) notion de compartiment 22
b) principe de la méthode de dilution 23
c) choix des traceurs 23

B) Eau totale 24
1) dessiccation 24
2) traceurs 24

a) Urée 24
b) Sulfanilamide 25
c) Antipyrine 25
d) Oxyde de deutérium et Eau tritiée 25

C) Volume extracellulaire 26

a) inuline 28
b) sucrose 28
c) mannitol 28
d) thiocyanate 29
e) thiosulfate 29
f) sulfate 30
g) radiosodium 31
h) chlore 31

D) Electrolytes 36

Chapitre III : METHODES PERSONNELLES 38

A) Généralités 38

a) animal entier 38
b) organes 38
c) traceurs utilisés : 38

sodium ^{24} 39
potassium ^{42} 39
chlore ^{36} 39
eau tritiée 39

d) Injection des traceurs 39

aa. ^{24}Na et ^{42}K 39
bb ^{36}Cl et HTO 39

B) Equilibre des traceurs 40

a) sodium 40
b) potassium 43
c) eau totale 43
d) demi-vie biologique 43

C) Technique de détermination des compartiments corporels 47

aa - sodium échangeable et potassium échangeable 48
bb - eau totale et eau extracellulaire 50

D) Technique de la détermination des compartiments viscéraux, sodium et potassium du coeur du foie et du rein - sodium et potassium de l'aorte. 51

Principe de la méthode 52
Techniques 52
Calculs 53

Chapitre IV : LES COMPARTIMENTS DANS L'HYPERTENSION 54

Résultats expérimentaux

A) Le Rat normal 54

a) animal entier 54
b) organes 61

B) Le Rat rendu hypertendu par sténose des artères rénales 66

a) animal entier 66
b) organes 66

C) Le Rat rendu hypertendu par défrénation 75

a) animal entier 75
b) organes 79

Chapitre V : EFFETS DU FUROSEMIDE CHEZ LE RAT 84

Technique d'étude : 84

RESULTATS :

1) Effets du furosémide à la dose de 100 mg par kilo de poids 85

a) compartiments 85
b) organes 87

2) Effets du furosémide à la dose de 5 mg par kilo de poids 91

Commentaires 95

Conclusions 99

I N T R O D U C T I O N

Le sodium et le potassium ont été reconnus en tant qu'éléments à la suite des recherches électrochimiques de DAVY au début du XIXème siècle. Les variations du sodium plasmatique furent étudiées dès 1831 par O'SHAUGHNESSY (183) puis par SCHMIDT (204), en 1850, chez des sujets atteints de choléra.

L'étude des compartiments hydriques et électrolytiques dans l'hypertension artérielle est fondée sur les données de la physiologie et de la pathologie, clinique et expérimentale :

- la contractilité des fibres musculaires lisses et, partant, la réactivité artériolaire, est fonction des concentrations intra- et extracellulaires en sodium, en potassium et en calcium.

- les effets bénéfiques de la restriction chlorosodique dans l'hypertension artérielle ont été reconnus par les cliniciens, il y a plus d'un demi-siècle ; l'expérimentation animale a confirmé ces données. A l'opposé, le rôle néfaste d'une surcharge en sel a été démontré.

I - ELECTROLYTES ET CONTRACTILITE VASCULAIRE

L'étude de la contractilité des fibres musculaires lisses, et, en particulier, des fibres musculaires des vaisseaux (BOHR, 20), montre que celles-ci sont analogues aux fibres musculaires striées en ce qui concerne :

a) les propriétés de la protéine contractile, comparables à celles de l'actomyosine.

b) le métabolisme énergétique et le rôle de l'ATP

c) l'effet du calcium sur le couplage excitation-contraction.

Les études de BACQ (10) ont montré, dès 1935, que les données de l'électrophysiologie s'appliquent au muscle lisse comme aux autres tissus excitables ; cependant, au niveau des vaisseaux, l'enregistrement des potentiels membranaires des fibres lisses se heurte à des difficultés techniques : les cellules musculaires des vaisseaux sont généralement petites et entourées d'une masse considérable de tissu fibreux et élastique. Dans ces conditions, l'implantation d'une micro-électrode à l'intérieur d'une cellule musculaire est particulièrement difficile. Des résultats satisfaisants ont néanmoins été obtenus sur des artères et des veines de Tortue qui contiennent relativement peu de tissu fibreux (RODDIE et KIRK, 198) :

- l'enregistrement de l'activité électrique au niveau de fibres musculaires de l'aorte montre que la contraction est précédée par un potentiel d'action constitué par une pointe suivie d'un plateau de dépolarisation d'assez longue durée. Cet aspect est assez proche de celui que l'on observe sur des fibres myocardiques ventriculaires ; il existe cependant des différences importantes entre les deux types de fibres :

- le potentiel de repos et le potentiel d'action ont des valeurs beaucoup plus faibles dans le muscle que dans le coeur.
- la contraction est beaucoup plus lente et beaucoup plus durable dans le cas du muscle vasculaire : la membrane est habituellement repolarisée avant même que la tension maximale soit atteinte.
- la période réfractaire des cellules aortiques est relativement courte ce qui permet une sommation des contractions.

- au niveau des fibres musculaires de la veine cave inférieure, l'aspect des phénomènes électriques est encore différent .

Le potentiel d'action est constitué essentiellement par un potentiel de pointe et la repolarisation est beaucoup plus rapide que dans le cas des artères.

Quelles que soient les particularités des phénomènes électriques qui accompagnent la contraction des fibres lisses vasculaires, les facteurs qui conditionnent leur réactivité seront identiques à ceux des autres tissus excitables. A cet égard les facteurs ioniques représentés essentiellement par le sodium, le potassium et le calcium, directement impliqués dans les phénomènes d'excitabilité et de contractilité, jouent un rôle fondamental dans la réactivité vasculaire.

A) Sodium

L'influence du sodium sur la contractilité vasculaire a été étudiée principalement sur des préparations d'artères isolées. Toute modification de la concentration en ions sodium du milieu dans lequel baigne la préparation entraîne des variations qui portent à la fois sur le tonus de l'artère et sur sa réactivité à l'égard d'agents contracturants.

Une réduction de la concentration en sodium du milieu extérieur entraîne une augmentation immédiate de la tension de l'aorte isolée de Lapin (DODD et DANIEL, 63) ; cette augmentation de tension n'est pas durable et après un certain temps, nécessaire à l'établissement d'un nouvel équilibre du sodium de part et d'autre de la membrane cellulaire, le tonus de la préparation diminue.

Après équilibration de l'aorte isolée de Lapin dans un milieu modérément appauvri en sodium (la concentration de cet ion passant de 118 à 85 mEq/l) BOHR et coll. (21) observent que la réactivité de la préparation à l'égard de l'adrénaline est accrue. Cependant, si le milieu extérieur est totalement privé de sodium, l'action contracturante des catécholamines sur l'aorte de Lapin (DODD et DANIEL, 63) ou de Chien (YAMABAYASHI et HAMILTON, 252) est fortement réduite et peut même disparaître.

Les études relatives aux effets de l'augmentation de la concentration en sodium du milieu extérieur sur la réponse de l'aorte aux catécholamines ont donné lieu à des résultats contradictoires :

YAMABAYASHI et HAMILTON (252) observent sur l'aorte isolée de Chien qu'une augmentation de la concentration en sodium, qui en elle-même ne modifie pas le tonus de la préparation, potentialise l'action de faibles doses de catécholamines.

En revanche, WILLIAMSON et MOORE (248) et BOHR et coll. (21) obtiennent des résultats opposés en ce sens que l'augmentation de la concentration en sodium du milieu extérieur diminue toujours la réponse de l'aorte de Lapin à la noradrénaline. Des résultats similaires ont été obtenus par FRIEDMAN et coll. (90) chez le Rat in vivo : ces auteurs observent que la perfusion intraveineuse d'un sel de sodium diminue l'action hypertensive de l'adrénaline.

La concentration du sodium intracellulaire semble également jouer un rôle important dans la contractilité vasculaire. Ainsi l'incubation à 0° C d'une artère fémorale de chien, qui a pour effet d'augmenter la concentration du sodium intracellulaire, s'accompagne d'une augmentation importante du tonus (FRIEDMAN et FRIEDMAN, 88).

Les hypothèses avancées pour interpréter ces différents résultats mettent l'accent sur l'importance de la valeur du rapport

$$\frac{\text{sodium extracellulaire}}{\text{sodium intracellulaire}} \quad \left(\frac{Na_e}{Na_i}\right).$$

Les variations des concentrations en sodium ne modifieraient la réactivité vasculaire que dans la mesure où elles perturberaient le rapport $\frac{Na_e}{Na_i}$: ce serait la valeur du gradient de sodium de part et d'autre de la membrane qui déterminerait le tonus vasculaire (FRIEDMAN et FRIEDMAN, 88) et la sensibilité à l'égard des catécholamines (RAAB, 191). Lorsque le rapport $\frac{Na_e}{Na_i}$ se trouve augmenté, la réactivité vasculaire est diminuée et inversement. Ainsi la diminution de Na_e ou l'augmentation de Na_i qui concourent toutes deux à une diminution du rapport $\frac{Na_e}{Na_i}$ provoquent, nous l'avons vu, une augmentation du tonus vasculaire. Il est intéressant de noter que Na_i est effectivement augmenté au niveau de la paroi vasculaire dans toutes les formes d'hypertensions expérimentales (TOBIAN, 229 - GREEN, 104 - KOLETSKY, 141 - CIER, 36-40 - HAGEMEIJER, 113 - VILLAMIL, 242).

L'interprétation des effets de l'ion sodium sur la réactivité de la fibre lisse rencontre une difficulté majeure : tout déséquilibre ionique portant sur le sodium modifie la distribution des autres ions de part et d'autre de la membrane, et en particulier du potassium. Ainsi,

selon FRIEDMAN et FRIEDMAN (88) la diminution de la concentration du sodium extracellulaire entraîne une sortie supplémentaire d'ion potassium de l'intérieur de la cellule vers le milieu extérieur, œ qui modifie le gradient du potassium de part et d'autre de la membrane. Or ce dernier, qui influe d'une manière directe la valeur du potentiel de repos de la membrane, conditionne l'excitabilité de la fibre lisse.

B) Potassium

Les effets des variations de la concentration en potassium du milieu extracellulaire sur la contractilité vasculaire sont extrêmement nets et ont donné lieu à des résultats concordants.

Lorsque la concentration en potassium du milieu extracellulaire est suffisamment augmentée (par un facteur 3 à 4) on observe un accroissement de la tension de l'aorte de Lapin (FURCHGOTT, 93).

Des augmentations plus faibles de la concentration en potassium extracellulaire, qui n'affectent pas le tonus vasculaire, potentialisent l'action de la noradrénaline et inversement la réponse à la noradrénaline est fortement réduite lorsque le milieu est privé de potassium (FURCHGOTT, 93 - BOHR, 19, 21 - WILLIAMSON et MOORE, 248).

La réactivité vasculaire à l'égard de la noradrénaline varie donc dans le même sens que le rapport

$$\frac{\text{potassium extracellulaire}}{\text{potassium intracellulaire}} \left(\frac{K_e}{K_i}\right)$$

, diminuant ou augmentant avec lui (BOHR 20-21).Les variations des concentrations en potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire ont des effets opposés à ceux des variations des concentrations en sodium : les deux ions exercent des effets antagonistes sur la contractilité vasculaire.

C) Calcium

La réponse contractile des muscles est proportionnelle au taux de calcium ionisé présent dans le milieu extracellulaire, la réponse maximale étant obtenue pour des concentrations légèrement supérieures à celles des liquides physiologiques (LUTTGAU, 160).

Les ions calcium déprimment l'excitabilité des fibres musculaires lisses (HURWITZ, 131) et sont indispensables à leur contraction (EDMAN et SCHILD, 68). Il existe pour chaque organe une relation entre sa sensibilité à la privation de calcium et la vitesse de renouvellement de son calcium cellulaire (STOCLET, 219, 220) ; la masse totale de calcium contenue dans le muscle au repos peut, en effet, être divisée en deux fractions : le calcium extracellulaire, très rapidement renouvelé, et le calcium cellulaire dont la vitesse de renouvellement varie selon le muscle considéré. L'aorte présente en outre une fraction de calcium très lentement échangeable.

Les muscles les plus sensibles à la variation du calcium extracellulaire sont ceux dont le calcium cellulaire est le plus rapidement renouvelé. Le renouvellement du calcium cellulaire de l'aorte est particulièrement lent, ce que l'on peut rapprocher du fait que les vaisseaux sont relativement peu sensibles à la privation de calcium, comparativement à l'utérus ou à l'intestin (VALETTE, COHEN et HUIDOBRO, 237).

Le calcium joue un rôle essentiel dans l'activation du mécanisme contractile par le potentiel d'action, c'est-à-dire dans le couplage excitation-contraction (AXELSON et BULBRING,9). Indépendamment de son action fondamentale sur le mécanisme contractile, le calcium a une influence sur la perméabilité de la membrane cellulaire à l'égard des ions sodium et potassium. L'augmentation du taux de calcium extracellulaire diminue la perméabilité cellulaire aux ions sodium et potassium

(CURRAN et GILL, 48) et inversement sa diminution favorise la sortie du sodium (TASAKI, 225) et du potassium (SHANES, 213) cellulaires. Cette perméabilité accrue dans un milieu pauvre en calcium pourrait être due à la libération de transporteurs membranaires ou à des variations de diamètre des pores membranaires (SHANES, 213). Ces rapports étroits entre les mouvements de calcium et ceux des ions alcalins font qu'une variation de la concentration en calcium du milieu extracellulaire pourra entraîner une altération des gradients de sodium et de potassium de part et d'autre de la membrane (CERF, 30) et, par suite, une modification de la réactivité de la fibre musculaire.

2 - SODIUM, POTASSIUM ET HYPERTENSION ARTERIELLE :

A - Effets hypotenseurs de la restriction sodique

Dès 1904, AMBARD et BEAUJARD (6, 7) constatent que le régime sans sel améliore leurs hypertendus ; les effets bénéfiques de ce régime furent confirmés en 1922 par ALLEN (5). AMBARD, comme la plupart des auteurs qui prescrivirent le régime sans sel à cette époque, attribuait la réduction de la pression artérielle à l'effet de la restriction en chlore. En 1944, KEMPNER (136) démontre l'efficacité d'un régime à base de riz mais l'attribue aux effets de la restriction en protéines. C'est en 1945 que GROLLMAN et HARRISSON (109) démontrent que c'est en réalité la restriction en sodium qui joue un rôle déterminant dans l'efficacité du régime sans sel.

Leurs études furent d'abord réalisées chez le Rat hypertendu dont ils firent baisser la pression artérielle, non seulement par un régime de riz, mais par toute diététique de restriction sodique ; l'addition de sels de sodium empêche d'ailleurs l'effet hypotenseur du régime type Kempner ; des résultats analogues furent obtenus chez le Chien, puis chez l'Homme : 6 sujets hypertendus furent nourris par du lait dialysé et d'autres aliments pauvres en sodium ; 5 de ces malades furent

améliorés. PINES et PERRERA (188) en 1949, puis CORCORAN (44) en 1951, confirmèrent ces données.

B - Effets hypertenseurs de la surcharge sodique

Dès 1951, BRAUN - MENENDEZ (24) résume en ces termes les conclusions d'un symposium sur l'hypertension : "tous les facteurs qui favorisent la rétention du sodium dans l'organisme, qu'ils soient liés à une augmentation de l'ingestion ou à une diminution de l'excrétion du sodium, facilitent la réalisation de l'hypertension".

Les données expérimentales et les données cliniques démontrent qu'une surcharge en sodium augmente la tension artérielle chez l'animal et chez l'Homme.

a) SELYE (210, 211) en 1943, GROLLMAN (106) en 1944, KNOWLTON (138) en 1949, montrent que l'hypertension que réalise la désoxycorticostérone apparaît plus vite et est plus importante si l'animal reçoit un apport accru de sodium ; l'hypertension artérielle n'apparaît pas si l'animal est soumis à un régime sans sodium (SELYE, 212 - BRAUN-MENENDEZ -, 25 - FRIEDMAN, 92).

L'hypertension artérielle de régénération surrénalienne (SKELTON, 215-216) et l'hypertension artérielle par néphrectomie subtotale (KOLETZKI, 140) dépendent également de l'apport sodique.

b) en 1948, LENEL (156) obtient une hypertension artérielle chez le Poulet, en lui donnant du sérum salé hypertonique comme eau de boisson ou en ajoutant du sel à sa nourriture.

Une hypertension artérielle apparaît en 1 à 4 semaines chez le Rat qui reçoit une surcharge sodique (TOUSSAINT, 236 - SAPIRSTEIN, 202). MENEELY (171 - 172) démontre que l'augmentation de la pression artérielle est proportionnelle à l'apport sodique. La sensibilité

vasculaire à l'adrénaline est augmentée chez le Rat soumis pendant 10 à 15 semaines à un apport sodique élevé.

C - Rôle du potassium

Une restriction potassique prolongée réduit l'hypertension artérielle rénale du Rat (FRIEDMAN, 88) ; l'hypertension artérielle par surcharge en DOCA n'apparaît pas si l'animal est soumis à un régime sans potassium ; un apport élevé en potassium ne modifie cependant pas le délai d'apparition de l'hypertension (FREED, 80, 81, ROSENMAN, 200). La restriction potassique diminue la réactivité vasculaire aux agents presseurs (ROSEMAN, 199). A l'opposé, MENEELY (167, 168) démontre le rôle protecteur d'une surcharge en potassium chez le Rat soumis à un apport élevé de sodium.

D - Apport sodique et hypertension artérielle humaine

Chez l'Homme aussi, la surcharge en sel est facteur d'hypertension artérielle. Nous avons l'habitude d'ajouter du sel à nos aliments. Les études de LAPICQUE (149), à la fin du XIXème siècle, ont montré que cette coutume est très largement répandue parmi les populations les plus arriérées (certaines obtenant leur sel par lixiviation de plantes réduites à l'état de cendres ; le sel pouvant renfermer soit du sodium, soit du potassium).

Il ne fait pas de doute que c'est pour améliorer le goût de nos aliments que nous utilisons si largement de ce condiment. Mais il semble bien qu'une véritable accoutumance, au sens clinique du terme, puisse en résulter. Ainsi s'est créé cette notion moderne qu'il est nécessaire d'ingérer de grandes quantités de sel. Nos besoins en chlorure de sodium sont pourtant modestes : les pertes minimales "obligatoires" en sodium sont voisines de 200 mg par jour et l'on peut chiffrer la quantité de NaCl qu'il est indispensable d'ingérer quotidiennement à un gramme environ (DAHL, 51-53).

Il existe d'ailleurs des populations, telles que les Esquimaux de l'Alaska, qui ne salent jamais leurs aliments. Les études épidémiologiques de DAHL (52-53) ont montré une relation étroite entre la quantité de sel ingérée quotidiennement et la fréquence de l'hypertension artérielle essentielle ; l'incidence de l'hypertension est à peu près nulle chez les Esquimaux ; il existe 70 % d'hypertendus chez les indigènes des Iles Marshall (7 grammes de sel par jour) ; la proportion est de 8,6 % dans le Sud du Japon (14 grammes), et de 39 % parmi certains pêcheurs du Nord du Japon (26 grammes de sel par jour en moyenne).

CHAPITRE I

LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES EXPERIMENTALES DU RAT

Nous avons consacré ce travail à l'étude de la répartition de l'eau et des électrolytes chez l'animal hypertendu nous proposant d'aborder ainsi un aspect essentiel de la physiopathologie de l'hypertension artérielle.

Nous avons étudié chez le Rat deux types d'hypertensions expérimentales :

- L'hypertension artérielle rénale du type GOLDBLATT

Il nous a paru évident que des distorsions de l'équilibre hydroélectrolytique sont impliquées dans le déterminisme des hypertensions qui mettent en jeu les facteurs de la régulation hydrominérale : hypertension par surcharge en sel, hypertension par surchafge en hormones corticosurrénaliennes, hypertension par ischémie rénale. L'hypertension rénale est liée à la libération de rénine ; la production de rénine dépend étroitement de la charge en eau et en électrolytes de l'organisme ; la rénine, par l'intermédiaire de l'angiotensine, contrôle la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, l'élimination du sodium et du potassium. C'est aux modifications de la distribution des électrolytes dans l'hypertension rénale que les travaux les plus nombreux et, en particulier, ceux de TOBIAN (229 - 231) ont été consacrés.

- L'hypertension neurogène par défrénation :

Nous nous sommes attachés en deuxième lieu à l'étude d'un type d'hypertension tout différent quant à son

déterminisme, l'hypertension par défrénation. L'intérêt de ce modèle se situe à l'opposé de celui que réalise l'hypertension rénale : une élévation tensionnelle prolongée qui ne met en jeu, au départ, aucun déséquilibre hydroélectrolytique s'accompagne-t-elle néanmoins d'une répartition anormale de l'eau, du sodium et du potassium ? Ce problème n'avait fait l'objet d'aucune étude systématique.

RAPPEL DES PRINCIPALES TECHNIQUES D'HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE

1) Hypertensions d'origine endocrinienne

Une hypertension peut être provoquée par l'adrénaline ou la noradrénaline ; en injection intraveineuse, ces catécholamines augmentent la tension artérielle pendant quelques secondes ; en perfusion, l'augmentation tensionnelle ne dure généralement que le temps de l'administration ; dans certaines espèces, comme le Lapin, il est impossible de maintenir une hypertension par une perfusion continue, quelle que soit la dose (BLACKET, 18 - LEVER, 157).

Des hypertensions artérielles permanentes d'origine cortico-surrénalienne sont, par contre, aisément réalisables.

a) C'est le mérite de SELYE (210), d'avoir montré dès 1943, que l'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) administré au Rat, entraîne une hypertension qui s'accompagne de lésions artériolaires. Il en est de même chez le Chien. Cette hypertension est plus aisément réalisable si l'animal est surrénalectomisé, et surtout s'il a subi au préalable une néphrectomie unilatérale ; l'élévation tensionnelle se maintient pendant plusieurs mois lorsque l'on cesse l'administration de l'hormone. D'où le nom d'hypertension métacorticoïde. Cette hypertension est tributaire des effets minéralocorticoïdes de la

désoxycorticostérone : la nécessité, pour obtenir un effet hypertensif permanent, d'associer DOCA et excès de sel apparut rapidement. J. VELLY et R. BLOCH (240) injectent de la DOCA au Rat à la dose de 7,5 mg par semaine ; l'hypertension artérielle n'apparaît nettement qu'après le 20ème jour et reste modérée ; une hypertension artérielle importante s'installe en 15 jours chez l'animal qui reçoit du chlorure de sodium à 1 % comme eau de boisson et 1 mg de DOCA tous les jours.

Les effets hypertensifs de la DOCA sont supprimés chez l'animal soumis à un régime de restriction sodique, ou qui reçoit des diurétiques. Une surcharge prolongée en chlorure de sodium suffit d'ailleurs à entraîner une hypertension chez le Rat (SAPIRSTEIN, 202 - MENEELY, 169-170) ou même chez le Chien.

Bien que l'aldostérone soit l'hormone minéralocorticoïde physiologique et que son pouvoir de rétention sodique soit 30 fois supérieur à celui de la DOCA, elle ne provoque que difficilement une hypertension chez le Rat ; il faut des doses largement supérieures aux taux de secrétion quotidiens ; l'administration doit être prolongée pendant plusieurs mois ; (l'animal doit en outre être néphrectomisé d'un côté et recevoir une surcharge sodique). Ni le Chien, ni le Lapin ne deviennent hypertendus sous l'effet de l'aldostérone, même quand ces conditions sont réunies.

Il est possible également d'augmenter la tension artérielle du Rat intact par l'administration prolongée de fortes doses de cortisone ou de cortisol (FREED, 80 - FRIEDMAN, 89). Le pouvoir de rétention sodique des 17-hydroxycorticoïdes ne semble pas impliqué dans le déterminisme de cette hypertension qui apparaît même chez l'animal surrenalectomisé et soumis au régime de restriction sodique (KNOWLTON, 138). Par ailleurs, le cortisol majore l' hypertension artérielle que provoque la DOCA.

b) Hypertension de régénération surrénalienne :

En 1955, SKELTON (215) soumet de jeunes Rates à une néphrectomie et à une surrénalectomie unilatérales suivies d'une énucléation de la surrénale controlatérale. Les animaux reçoivent du chlorure de sodium à 1 % comme eau de boisson. La régénération de la surrénale énucléee s'accompagne d'une hypertension artérielle dont l'origine endocrinienne est certaine, car l'hypophysectomie l'empêche, et l'ablation de la surrénale énucléee ramène les chiffres tensionnels à la normale. La production d'aldostérone est diminuée chez les animaux dans la période qui précède l'apparition de l'hypertension (VELLY, 240).

Cette insuffisance surrénalienne initiale sensibiliserait les artères de l'animal aux effets hypertenseurs de la surcharge sodique et de la néphrectomie : l'administration de cortisone ou DOCA pendant cette période d'insuffisance corticosurrénalienne empêche l'hypertension (GROLLMAN, 107). Pour d'autres auteurs, c'est la sécrétion surrénalienne, au cours de la période de régénération, qui détermine l'hypertension : les antagonistes de l'aldostérone du type spirolactone (STURTEVANT, 221) ou les inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne du type amphénone (CHAPPEL, 31), administrés pendant cette période, préviennent ou corrigent l'élévation tensionnelle.

2) Hypertensions artérielles rénales

A - Ischémie rénale

a) par sténose de l'artère rénale :

La technique de GOLDBLATT (102) est le modèle de ces hypertensions rénales expérimentales. En 1934, il réalise chez le Chien une hypertension par clampage des artères rénales. GOLDBLATT utilise un clamp en argent dont l'écartement est réglable à l'aide d'une vis. L'hypertension est peu importante et peu prolongée

quand l'ischémie est unilatérale, l'autre rein étant intact ; l'ischémie unilatérale avec néphrectomie controlatérale entraîne, tout au contraire, une hypertension permanente importante. Chez le Lapin, les résultats les plus nets sont obtenus par une néphrectomie unilatérale suivie, 15 jours plus tard, d'une compression de l'artère du rein opposé (PICKERING, 187) ; DRURY (64) met en place une boucle lâche sur l'artère rénale gauche d'un très jeune Lapin ; la croissance de l'animal entraîne une striction progressive à ce niveau ; le rein controlatéral est enlevé trois mois plus tard. Chez le Rat, SELYE (212) comprime l'aorte de manière à provoquer une ischémie du rein gauche, la circulation du rein droit n'étant pas modifiée, et GROSS réalise une technique analogue à celle de GOLDBLATT (195).

b) par compression du parenchyme rénal

Une hypertension artérielle par périnéphrite constrictive a été obtenue en 1939 par PAGE (184) qui a opéré sur le Chien, le Chat et le Lapin ; l'enrobement d'un rein décapsulé par de la cellophane, du collodion, de la soie, du latex, entraîne une prolifération fibreuse autour de ce rein ; une hypertension stable apparaît en quelques semaines. GROLLMANN (106) réalise en 1944 une hypertension en comprimant le parenchyme rénal à l'aide d'une ligature en huit, sans toucher le pédicule.

c) mécanisme de l'hypertension rénovasculaire

L'hypertension par ischémie rénale est liée à l'augmentation de la production de rénine. La rénine est secrétée par l'appareil juxtaglomérulaire qui comprend les cellules juxtaglomérulaires, la macula densa (zone différenciée du tubule distal localisée à l'endroit où cette partie du néphron croise le pôle vasculaire du glomérule correspondant) et le Polkissen qui se trouve entre les artérioles, les glomérules et la macula densa. La rénine est un enzyme libéré dans le sang circulant

quand l'ischémie est unilatérale, l'autre rein étant intact ; l'ischémie unilatérale avec néphrectomie controlatérale entraîne, tout au contraire, une hypertension permanente importante. Chez le Lapin, les résultats les plus nets sont obtenus par une néphrectomie unilatérale suivie, 15 jours plus tard, d'une compression de l'artère du rein opposé (PICKERING, 187) ; DRURY (64) met en place une boucle lâche sur l'artère rénale gauche d'un très jeune Lapin ; la croissance de l'animal entraîne une striction progressive à ce niveau ; le rein controlatéral est enlevé trois mois plus tard. Chez le Rat, SELYE (212) comprime l'aorte de manière à provoquer une ischémie du rein gauche, la circulation du rein droit n'étant pas modifiée, et GROSS réalise une technique analogue à celle de GOLDBLATT (195).

b) par compression du parenchyme rénal

Une hypertension artérielle par périnéphrite constrictive a été obtenue en 1939 par PAGE (184) qui a opéré sur le Chien, le Chat et le Lapin ; l'enrobement d'un rein décapsulé par de la cellophane, du collodion, de la soie, du latex, entraîne une prolifération fibreuse autour de ce rein ; une hypertension stable apparaît en quelques semaines. GROLLMANN (106) réalise en 1944 une hypertension en comprimant le parenchyme rénal à l'aide d'une ligature en huit, sans toucher le pédicule.

c) mécanisme de l'hypertension rénovasculaire

L'hypertension par ischémie rénale est liée à l'augmentation de la production de rénine. La rénine est secrétée par l'appareil juxtaglomérulaire qui comprend les cellules juxtaglomérulaires, la macula densa (zone différenciée du tubule distal localisée à l'endroit où cette partie du néphron croise le pôle vasculaire du glomérule correspondant) et le Polkissen qui se trouve entre les artérioles, les glomérules et la macula densa. La rénine est un enzyme libéré dans le sang circulant

où elle agit sur un substrat protéique, l'angiotensinogène, pour en séparer un décapeptide, l'angiotensine I. L'angiotensine I est inactive ; elle perd deux de ses acides aminés sous l'effet d'un enzyme de conversion ; l'octapeptide qui en résulte est l'angiotensine II, facteur vasoconstricteur sept fois plus actif que la noradrénaline ; (l'angiotensine II contrôle par ailleurs la sécrétion d'aldostérone et a un effet direct sur les échanges du sodium au niveau des tubules rénaux).

La sécrétion de rénine dépend des variations de l'hémodynamique rénale : chez le Rat, aux deux artères rénales clampées, l'activité rénine plasmatique augmente à l'instant de la chute du flot plasmatique rénal. Les taux de rénine sont augmentés au niveau de l'un des reins ischémiés et diminués dans l'autre ; dans le GOLDBLATT unilatéral, la rénine est augmentée du côté clampé ; si le rein controlatéral est enlevé, le taux de rénine du rein unique est inchangé (J. VELLY, 239).

Chez le Chien opéré selon GOLDBLATT, les taux d'angiotensine plasmatique augmenteraient selon SCORNICK (209) alors que FASCIOLO (71) ne trouve pas de modification de la rénine plasmatique.

Chez le Lapin, la compression de l'artère rénale gauche augmente les taux de rénine plasmatique (LEVER, 157). Une perfusion de rénine, qui réalise la même augmentation des taux de rénine plasmatique, entraîne le même degré d'hypertension (IMBS, 132).

d) Méthode employée

Des trois types d'hypertension selon GOLDBLATT réalisables chez le Rat : sténose unilatérale, sténose unilatérale avec néphrectomie controlatérale et sténose bilatérale, c'est ce dernier que nous avons choisi.

Les Rats sont anesthésiés à l'éther ; on aborde successivement le rein gauche, puis le rein droit ; la pince que nous avons utilisée est une lame d'argent de

2,5 mm de largeur, 10 mm de longueur, et 0,2 mm d'épaisseur ; elle est repliée sur elle- même de manière à permettre un écartement de 0,2 mm.

La sténose des artères rénales entraîne une importante élévation tentionnelle (32 ± 18 mm de Hg au 15ème jour après l'intervention, 55 ± 21 mm de Hg au 30ème jour selon J. VELLY (239), 78 ± 20 mm de Hg au 24ème jour selon notre propre expérience). La mortalité est assez faible (les trois quarts des animaux survivent).

B - Par néphrectomie

Chez le Chien maintenu en vie par dialyse péritonéale ou par rein artificiel (GROLLMAN, 110) une hypertension apparaît dont la sévérité est proportionnelle à la durée de survie. Nous avons vu que la néphrectomie unilatérale favorise l'apparition de l'hypertension par surcharge en sel et en minéralocorticoïdes et que l'hypertension par sténose unilatérale est plus importante si le rein controlatéral est enlevé.

Le mécanisme de l'hypertension par néphrectomie n'est pas entièrement élucidé. Il est vraisemblable qu'il est lié à l'absence d'un ou de plusieurs hypotenseurs. (GROLLMAN, 110 - MILLIEZ, 173 - MUIRHEAD, 176 - HICKLER, 127)

3) Hypertension par défrénation

La régulation de la pression artérielle physiologique dépend pour l'essentiel des facteurs nerveux qui contrôlent le tonus des artérioles, et, partant, la résistance qu'elles offrent au flot sanguin. Ce contrôle nerveux est assuré par des fibres sympathiques et sa commande se situe au niveau d'un centre bulbaire, dont l'automatisme est freiné en pernanence par des afférences réflexes sino-carotidiennes et aortiques.

a) Les barorécepteurs et les nerfs frénateurs

En 1866, CYON et LUDWIG (49) stimulent chez le Lapin le bout central d'un rameau du vague, adjacent au tronc vagosympathique cervical ; cette stimulation provoque une bradycardie et une chute de la tension artérielle systémique ; pour CYON et LUDWIG, ce nerf dépresseur provient de récepteurs cardiaques. Son origine réelle, au niveau de la crosse de l'aorte, fut ultérieurement démontrée.

En 1895, KNOLL (137) appelle "Sinusnerv" une branche du glosso-pharyngien qui innerve la région sinocarotidienne. HERING (123),en 1927, constate que la stimulation de l'extrémité centrale du nerf entraîne bradycardie et hypotension artérielle ; la simple excitation des parois des sinus a les mêmes effets sauf si l'on sectionne les "Sinusnerv".

Ce sont les variations de la pression artérielle au niveau des zones barosensibles qui commandent l'activité des nerfs frénateurs : toute augmentation de la pression artérielle augmente l'activité frénatrice (l'enregistrement des potentiels d'action des nerfs dépresseurs montre que les volées d'influx que l'on peut mesurer à leur niveau sont d'autant plus nombreuses que la pression artérielle est plus élevée). Inversement, une diminution de la pression artérielle réduit les afférences inhibitrices et libère l'activité tonique du centre vasomoteur.

Les récepteurs de ces réflexes dépresseurs sont situés dans l'adventice des sinus carotidiens d'une part (DE CASTRO - 59 a montré la richesse de l'innervation sensitive de cette région), de la crosse de l'aorte d'autre part. Les variations de la pression excitent les récepteurs barosensibles par le biais du déplacement qu'elles impriment aux parois de ces artères. En fait, selon HEYMANS (126), les variations de pression modifieraient la tension intramurale des zonesbarosensibles ; les récepteurs seraient sollicités par ce degré de tension et non pas directement par le niveau de pression endovasculaire.

b) Section des nerfs frénateurs et pression artérielle

C'est également à HERING que l'on doit la démonstration de l'augmentation tensionnelle qu'entraîne la section de deux nerfs sinocarotidiens. La section des nerfs aortiques ne modifie pas la pression artérielle mais l'élévation tensionnelle obtenue par la section des nerfs de HERING est nettement plus importante si l'on a sectionné au préalable les nerfs de LUDWIG et CYON : il est possible de mettre en évidence une augmentation tensionnelle par paliers, correspondants à la section successive des nerfs sinocarotidiens puis aortiques.

L'hypertension artérielle par défrénation a été mise en évidence dans bon nombre d'espèces animales, en particulier chez le Lapin (KOCH, 139 - KREMER, 143) et chez le Chien (HEYMANS, 126). Cette hypertension présente les particularités suivantes :

- elle est immédiate et importante (la tension artérielle atteignait 300 mm Hg chez un Chien de HEYMANS) à condition que toutes les afférences frénatrices aient été supprimées.

- elle est définitive, variable (cette labilité tensionnelle résulte précisément de l'absence de contrôle vasomoteur ; chez le Chien défréné, la tension artérielle se normalise pendant le sommeil ; chez le Lapin défréné, elle diminue sous l'influence d'une piqûre cutanée ou d'une pression sur le larynx par exemple). Elle est bien tolérée : les lésions artérielles et rénales que l'on peut mettre en évidence sont discrètes.

L'hypertension artérielle par défrénation ressemble, à certains égards, à l'hypertension artérielle essentielle : la labilité tensionnelle est, en effet, fréquente en pareil cas et les lésions anatomo-pathologiquesy sont longtemps discrètes. REGNIERS (193 - 194) et PICKERING (187) ont démontré que les barorécepteurs sinocarotidiens restent actifs en cas d'hypertension essentielle. Pour HEYMANS (125),

ce type d'hypertension résulterait d'un déplacement à un niveau plus élevé du mécanisme physiologique de la régulation tensionnelle ; selon lui, ce dérèglement du barostat serait lié à une réduction de la tension intramurale au niveau des zones barosensibles.

c) Méthode employée

La technique que nous avons utilisée chez le Rat (133) est celle que KRIEGER (144, 145) a décrite en 1964.

Technique de KRIEGER

Chez le Rat, une partie des fibres dépressives d'origine aortique réalisent parfois un nerf dépresseur individualisé (dans 20 % des cas à gauche, dans 5 % à droite), ou suivent le trajet du tronc sympathique ; un autre contingent de fibres dépressives aortiques se trouve dans le nerf laryngé supérieur.

L'intervention est réalisée sous stéréomicroscope (grossissement : 10 fois). Le Rat est anesthésié à l'éther et reçoit 0,5 mg de sulfate d'atropine par voie intrapéritonéale ; il est fixé en décubitus dorsal ; la région cervicale est incisée sur la ligne médiane ; le tronc sympathique se trouve en général sur la face postéro-interne de la carotide et le nerf dépresseur, quand il est individualisé, se trouve sur le même plan. On résèque le sympathique ou le nerf dépresseur sur un cm ; on excise également sur un cm le feutrage périartériel de la carotide primitive ; on sectionne le nerf laryngé supérieur. On aborde le sinus carotidien en réclinant les muscles sterno-cléido-mastoïdiens et omo-hyoïdiens ; la bifurcation et ses branches sont disséquées ; les vaisseaux ainsi libérés sont badigeonnés avec une solution de phénol à 10 % dans de l'éthanol afin de détruire les fibres dépressives provenant du sinus carotidien.

L'intervention est réalisée des deux côtés en un seul temps ; elle dure 40 à 45 minutes.

CHAPITRE II

TECHNIQUES DE DETERMINATION DES COMPARTIMENTS HYDRO-ELECTROLYTIQUES

A - Données générales

a) Notion de compartiment

Dès le début du siècle dernier, l'organisme fut divisé en deux grands secteurs hydriques : le secteur extracellulaire et le secteur intracellulaire ; BICHAT (17), en 1801, décrit un système cellulaire, un système séreux et un système synovial. En 1859, Claude BERNARD distingue "les milieux cosmiques ou extérieurs" et "les milieux organiques ou intérieurs" : "le milieu intérieur est formé par le liquide circulant qui entoure et baigne tous les éléments anatomiques des tissus. C'est la partie du sang qui pénètre dans les tissus et constitue l'ensemble de tous les liquides interstitiels (15).

L'unité anatomique et fonctionnelle que l'on nomme aujourd'hui compartiment ou volume ou espace extracellulaire était ainsi définie.

C'est à ACHARD (1) et à son école que revient le mérite d'avoir étendu ces données à la répartition des électrolytes, tels le sodium et le potassium. Le concept de compartiment a ainsi été précisé ; il apparaît davantage comme une entité physicochimique que comme une réalité physiologique : "c'est l'ensemble de toutes les molécules d'une espèce définie ayant une probabilité égale d'être affectée par un évènement donné".

L'estimation des compartiments liquidiens et électrolytiques de l'organisme est possible grâce à la méthode de dilution (MOORE, 174).

b) Principe de la méthode de dilution

Cette méthode est basée sur le principe suivant :

Un traceur est introduit sous un certain volume V_1 à une concentration C_1 dans un système que l'on considère comme clos et dans lequel sa répartition est supposée uniforme à l'équilibre. Le nouveau volume occupé V_2 peut se calculer à partir de la relation :

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

$$V_2 = \frac{C_1V_1}{C_2}$$

C_1 et V_1 sont connus ; C_2 est obtenu par dosage ; V_2 est le volume à déterminer.

c) Choix des traceurs

Les traceurs utilisés doivent répondre à un certain nombre d'exigences :

1) le traceur doit pénétrer dans le seul espace que l'on veut étudier et doit se répartir d'une manière homogène dans tout cet espace. C'est ainsi que pour la détermination de l'eau totale, les substances choisies doivent diffuser dans toute l'eau de l'organisme ; les indicateurs employés pour la détermination des espaces extracellulaires ne doivent pas pénétrer dans les cellules.

2) L'équilibre doit être atteint rapidement, de manière à ce que les pertes liées au métabolisme et à l'élimination du traceur soient négligeables ; si toutefois l'équilibre n'est atteint que lentement, il faut que le métabolisme soit nul et les pertes par élimination mesurables afin qu'elles puissent être déduites de la quantité de traceur administrée.

3) Le traceur doit se prêter à un dosage précis et de préférence aisé ; les isotopes radioactifs ont, à cet égard, des avantages évidents.

Nous verrons qu'aucun traceur ne répond à toutes ces exigences.

B - L'EAU TOTALE

La détermination de l'eau totale peut être réalisée de deux manières :

1) par dessiccation

L'animal est sacrifié, son cadavre pesé puis placé dans un four jusqu'à dessiccation complète ; la carcasse est pesée. La différence des deux pesées mesure l'eau totale.

Cette méthode est considérée comme très valable à condition que la dessiccation soit vraiment complète.

La détermination de l'eau totale d'un organe quelconque est, bien entendu, réalisable de la même manière.

2) à l'aide d'un traceur

La méthode de dilution n'est applicable en toute rigueur qu'à certaines phases liquidiennes simples ; tel est précisément le cas de l'eau totale. Son volume est donné par le quotient $\frac{A}{a}$, A étant la dose de traceur administrée et a étant sa teneur par unité de volume d'eau plasmatique.

a) la mesure de l'eau totale par l'urée est facile à réaliser techniquement, elle demande cependant de nombreux prélèvements sanguins.

Les résultats sont peu précis.

PAINTER (185) vérifie la corrélation entre le volume de distribution de l'urée chez le Chien (63 % du poids corporel) et le volume de l'eau totale obtenu par dessication de l'animal entier (62,5 % du poids). MATHE (165) a comparé chez le Rat, le volume de l'eau totale, donné par la méthode de diffusion de l'urée et par la dessication. La moyenne des résultats est de 59,7 $\pm$ 7,34 % du poids par le premier procédé et de 66,4 $\pm$ 4,7 % par

le second. Chez le Rat, le volume de distribution de l'urée serait donc inférieur au volume de l'eau totale.

b) L'utilisation de la sulfanilamide proposée par PAINTER (185) n'est applicable qu'au Chien. Chez les autres animaux et chez l'Homme, il a été démontré que la sulfanilamide est conjuguée par le foie (MARSHALL, 164) et forme avec les protéines des composés de distribution irrégulière (ELKINTON, 70). PAINTER trouve chez le Chien un volume de diffusion de la sulfanilamide de 62,4 % du poids (alors qu'il obtient 62,5 % par dessication et 63 % par l'urée).

c) L'antipyrine se lie aux protéines plasmatiques et une fraction assez importante est métabolisée. Elle est rapidement excrétée, ce qui impose de multiples prélèvements sanguins ; il n'est pas certain que sa distribution soit homogène (HURST, 130). Les résultats obtenus chez un même sujet ne sont pas reproductibles : des mesures successives peuvent différer de 8 % (SOBERMAN, 217 - 218).

d) En raison de ces incertitudes, l'oxyde de deuterium ou l'eau tritiée sont, à l'heure actuelle, considérée comme les traceurs de choix. ANBAR et LEVITUS (8) ont montré chez le Lapin que si l'on injecte simultanément de l'eau marquée à l'oxygène ^{18}, ou au deuterium ou au tritium, les vitesses et les volumes de distribution sont les mêmes. Des résultats analogues ont été obtenus chez l'Homme (LEIBMAN, 154). Les valeurs de l'eau totale obtenues par dessication sont cependant inférieures de 4 % à celles que donne la dilution de l'eau tritiée chez le Rat (FOY et SCHNIEDEN, 79) car les isotopes de l'hydrogène s'échangent avec les atomes d'hydrogène mobile des fonctions bicarbonate, carbonyl, hydroxyl, etc... des molécules organiques (KROGH, 146 - PRENTICE, 189 - SCHLOERB, 203).

L'équilibre étant atteint rapidement (3 heures environ) il n'est pas nécessaire d'effectuer une correction pour les pertes urinaires.

C - LE VOLUME EXTRACELLULAIRE

Si la mesure de l'eau totale est relativement précise, celle de l'eau extracellulaire n'est qu'une approximation ; la structure de l'espace extracellulaire est en effet complexe et ne répond qu'imparfaitement à la définition d'un compartiment. Anatomiquement, le liquide extracellulaire est représenté principalement par l'eau plasmatique et par un ultra-filtrat délimité par les membranes capillaires et cellulaires : l'eau interstitielle ; il faut y ajouter deux secteurs hydriques où la pénétration des indicateurs est généralement incomplète ; d'une part, l'eau du tissu osseux, du collagène et du tissu élastique, d'autre part, l'eau transcellulaire. C'est EDELMAN (65) qui, en 1952, appelle eau transcellulaire l'eau du tractus gastrointestinal, l'eau des séreuses (cavités péritonéale, pleurale et péricardique), le liquide céphalorachidien, l'urine, les sécrétions que renferment la lumière des glandes et les liquides oculaires. Bien que partiellement secrétée par les cellules, et par là même plus ou moins accessible en principe aux traceurs extracellulaires, l'eau transcellulaire n'est pas réellement en équilibre avec les autres secteurs hydriques de l'organisme.

Les mesures de l'eau extracellulaire sont d'autant plus imprécises qu'on ne connaît aucun traceur qui réponde aux critères que nous avons énumérés. D'une part, la pénétration cellulaire est d'autant plus importante que la taille des molécules utilisées est plus petite (BARR, 12), d'autre part, la diffusion des traceurs est d'autant plus lente que les molécules sont plus grosses.

On peut donc distinguer deux catégories d'indicateurs ; d'une part les substances de poids moléculaire élevé (inuline, sucrose, mannitol) dont la pénétration cellulaire est faible mais qui ne diffusent qu'incomplètement dans l'espace extracellulaire. D'autre part, des ions de faible poids moléculaire (chlore, brome, thiosulfate, sulfate, sodium, thiocyanate) qui pénètrent dans les cellules (GAUDINO, 97 - WALSER, 243 - SWAN, 222 - LACROIX, 147)

TABLEAU I

EAU TOTALE (% du poids)

VALEURS DONNEES PAR LA LITTERATURE

AUTEURS	ANNEE	METHODES	ESPECES	RESULTATS
DOUGALL (E.J.) 36)	1934	Dessiccation de l'animal entier	RAT	66
ITT (M.F.) GAUDINO) (159)	1949	Oxyde de deuterium	CHIEN	63
COSTA (E.) CLAYTON) (50)	1950	Dessiccation de l'animal entier	RAT	63 - 67
GH (C.P.) (115)	1956	Oxyde de deuterium injection intra-veineuse ou injection intra-péritonéale	RAT	70 ± 1,67
(J.M.) SCHNIEDEN) (79)	1960	Eau tritiée injection intra-veineuse injection intra-péritonéale	RAT	68,1 70,8
CHMOND (J.E.) (196)	1962	Eau tritiée	CHIEN	65,9
CHMOND (J.E.) (196)	1962	Eau tritiée	RAT	59
XHE (J.J.) (119)	1963	Eau tritiée	CHIEN	62,7
SAULLES (E.) (61-62)	1966	Eau tritiée	CHIEN	61,6

Le tableau I résume les valeurs de l'eau totale obtenues par ces méthodes.

C'est l'eau tritiée que nous avons employée pour la mesure de l'eau totale de nos Rats.

mais qui selon BARATT et WALSER (11) pourraient seules diffuser dans toute l'eau extracellulaire : ces petites molécules surestimeraient l'espace extracellulaire.

a - l'inuline est un polyholoside d'origine végétale, dont la molécule, constituée d'une trentaine d'unités de fructose, ne diffuse pas dans l'eau trancellulaire ; elle pénètre cependant dans le tissu conjonctif (NICHOLS, 179).

Chez le Rat, l'espace inuline est inférieur à l'espace chlore à la troisième heure après l'injection, égal à l'espace chlore entre la seizième et la vingt-quatrième heure, et supérieur à la soixante-douzième heure (WHITE, 245).

Chez le Chien, l'espace inuline varie entre 17,5 et 21,5 % du poids selon GAUDINO (97), entre 15 et 19 % selon RAISZ (192).

b - DEANE (57) a déterminé le volume extracellulaire chez l'Homme à l'aide du sucrose, mais il déconseille son emploi chez l'animal, étant données les pertes liées au métabolisme ; c'est pourquoi, chez le Chien, l'espace sucrose paraît supérieur à l'espace inuline (18 à 23 % du poids selon RAISZ). Cet espace sucrose serait cependant inférieur à l'espace mannitol (MULROW, L77).

c - SWAN (222) considère le mannitol comme le meilleur des traceurs à structure osidique ; l'espace de diffusion de l'inuline représenterait 75 % de celui du mannitol, l'espace sucrose 90 %, l'espace radiosulfate 100 %, et l'espace chlore 125 % chez le Chien. Par contre, pour WALSER (243), le mannitol augmenterait la pression osmotique, d'où une expansion des liquides extracellulaires aux dépens des cellules.

De fait, différents auteurs trouvent chez le Chien des valeurs de l'espace mannitol qui varient entre 16 et 35 % du poids. (WINCKLER - 250 - 35 % - MURPHY - 178 - 21 à 23 % - SCHWARTZ - 207, 208 - 19,2 %).

Les sucres radioactifs ont été largement utilisés pour la détermination du volume extracellulaire des organes isolés, en particulier, par HAGENEIJER (112 - 115, 205) et par ADDANKI (2). WEISS (244) trouve des valeurs identiques pour les espaces inuline - ^{14}C, sucrose ^{14}C, et mannitol ^{14}C. L'espace le plus proche de l'espace anatomique, évalué au microscope électronique, serait l'espace déterminé par le sucrose.

d - le volume de distribution du thiocyanate fut étudié dès 1934 par CRANDALL et ANDERSON (47) chez l'animal et chez l'Homme. Chez le Chien, l'espace thiocyanate serait de 22 % (LAVIETES, 151) ; WINCKLER (250) l'estime à 35,6 % et GAUDINO (97) à 24,8 % du poids. Le thiocyanate n'est pas un bon traceur, car il est excrété lentement, il pénètre les œllules et sa distribution dans le liquide extracellulaire n'est pas uniforme ; il est lié aux albumines. Sa concentration est élevée dans les sucs digestifs ; il ne franchit pas la barrière hémo-méningée (CRANDALL, 47).

e - Le thiosulfate de sodium (S_2O_3), d'abord utilisé pour la mesure de la filtration glomérulaire, fut ultérieurement choisi pour l'étude des liquides extracellulaires par GILMAN (101). Chez le Chien, l'espace thiosulfate serait de 24,4 % du poids selon CARDOZO (29). Pour RAISZ (192) les résultats varient en fonction du mode d'injection : 20 à 24 % du poids quand l'injection intraveineuse est lente, 20 à 44 % quand elle est rapide.

L'ion thiosulfate diffuse très vite, car il n'est pas lié aux protéines plasmatiques (KOWALSKY, 142). Cependant, son excrétion urinaire elle aussi se fait très rapidement (GILMAN, 101). Il pénètre les globules rouges (CARDOZO, 29 - RICHMOND, 196) et il est métabolisé. De ce fait, sa concentration plasmatique diminue si rapidement que le moment de son équilibre est difficile à préciser (CHESLEY, 34).

f - L'emploi du sulfate de sodium non radioactif a été rapidement abandonné car il s'agit d'un constituant normal de l'organisme, ce qui fausse les calculs. Le radiosulfate de sodium ($^{35}SO_4$) est, par contre, fréquemment utilisé.

Chez le Rat, l'équilibre serait réalisé en 20 minutes, mais le produit pénètrerait dans les cellules en particulier dans les cellules hépatiques (SHEATZ, 214), osseuses, médullaires et dans celles du cartilage (WALSER, 243).

L'espace radiosulfate serait en moyenne de 14,5 % du poids chez l'Homme pour WALSER (243) et de 17,5 % pour MURPHY (178).

Chez le Chien, WALSER trouve 20,1 % du poids.

Chez le Rat, SHEATZ (214) estime l'espace radiosulfate à 34 % alors que BARATT (11) tout récemment ne trouve que 23,5 %.

En fait, l'équilibre du radiosulfate, comme celui des autres ions de faible poids moléculaire, est toujours imparfait, parce que la pénétration intracellulaire et le métabolisme débutent avant que la diffusion dans le liquide extracellulaire soit homogène. Pour pallier cet inconvénient, la plupart des auteurs extrapolent au temps zéro la courbe de décroissance plasmatique de la radioactivité, selon la méthode employée par CARDOZO (29) pour le thiosulfate ; la concentration ainsi obtenue est celle d'un traceur idéal dont la diffusion serait instantanée ; pour BERSON (16), cette méthode est critiquable dans le cas du radiosulfate, du fait de la pente abrupte du segment extrapolé.

Le radiosulfate a été employé également pour la détermination de l'eau extracellulaire des organes du Rat, en particulier pour le muscle strié où SHEATZ et WILDE (214) l'estiment à 12 % du poids : pour ces auteurs, l'espace radiosulfate du muscle strié est comparable à celui du chlore alors que pour SWAN (222) et pour WALSER (243) il ne serait que les 4/5 de l'espace chlore.

g - Le radiosodium (^{24}Na) a été employé dès 1941 par KALTREIDER (134). Son équilibre se fait lentement et du fait de sa diffusion cellulaire, il surestime le volume extracellulaire (EDELMAN, 65, 67 - BERSON 16) ; en outre, une partie du ^{24}Na est incorporée au tissu osseux et n'est pas échangeable (BAUER, 13). Chez le Chien, WINKLER (250) estime l'espace radiosodium à 27,6 % du poids et GAUDINO (97) à 30,4 % ; Chez le Rat, SHEATZ trouve un volume extracellulaire de 25,4 % du poids (214).

h - le chlore peut être considéré comme l'anion extracellulaire par excellence : le volume qu'il occupe définit l'espace extracellulaire dans sa totalité (BERGER, 14 - NICHOLS, 179), c'est-à-dire à la fois l'espace fonctionnel (eau plasmatique et eau interstitielle) et l'espace non fonctionnel (eau des tissus de soutien et eau transcellulaire). Pour WALSER (243) 25 à 50 % de l'espace chlore correspondent au liquide extracellulaire non fonctionnel.

Le Chlore, ion de petite dimension, diffuse dans les cellules pour environ 15 % (10 à 16 % selon COTLOVE, 46 - 12 % selon EDELMAN, 65-67 - 13 % selon FERIOLI, 73). Chez le Rat, CHEECK (32,33) estime à 87,3 % la fraction du chlore total qui se trouve dans les liquides extracellulaires, le reste étant pour l'essentiel dans les globules rouges ; chez le Chien GAMBLE (94) détermine le volume de distribution du ^{36}Cl et du ^{38}Cl qu'il estime à 25 % du poids (l'espace inuline ne représentant que les 2/3 de celui du chlore) ; les résultats de GAMBLE sont identiques à ceux de WINCKLER (250) et inférieurs à ceux de BURCH (27) (32 à 38 %).

KAVALER (135) a comparé dans différents tissus du Lapin les espaces radiosulfate et chlore : le volume de distribution du $^{35}SO_4$ n'est que les 2/3 de celui du chlore dans les tendons ; le volume du radiosulfate est légèrement inférieur à l'espace chlore dans le coeur et le muscle, et les volumes des deux traceurs sont identiques dans le foie : pour KAVALER ces différences reflètent la richesse de ces organes en tissu conjonctif où l'ion sulfate pénètre moins

que l'ion chlore. Chez le Rat, l'espace chlore varie entre 31,5 % du poids à la 30ème minute qui suit l'injection et 36,6 % après la 65ème heure (WHITE, 245-247) ; CHEECK (33) trouve des valeurs plus faibles (21,8 % du poids).

La mesure du liquide extracellulaire par le brome donne les mêmes valeurs que celles obtenues à partir du chlore (GAMBLE, 95 - FORBES, 76). C'est ainsi que chez le Rat, HELLERSTEIN (121) trouve un espace brome compris entre 24 et 30 % du poids, et BARATT (11) à l'aide du brome^{82} l'estime à 30 % du poids.

CHEECK (32) injecte du brome à des Rats et mesure le chlore total à l'aide du rapport $\frac{Br}{Cl}$ sérique ; le chlore total ainsi calculé est identique à celui que donne l'analyse des carcasses ; pour BARATT (11) le brome comme le chlore diffuse pour 20 % dans le liquide intracellulaire ; pour FERIOLI (73) la distribution du brome est proportionnelle à celle du chlore.

Chez le Chien, GAMBLE (94) compare les volumes de distribution du ^{38}Cl et du ^{82}Br, et trouve des valeurs identiques à la 24ème heure.

Le tableau II résume les valeurs de l'espace extracellulaire obtenues dans plusieurs espèces animales à l'aide de ces différents traceurs.

En conclusion, tous les traceurs sous-estiment ou surestiment l'espace extracellulaire. Le ^{36}Cl que nous avons choisi donne une surestimation que l'on peut évaluer à 15 %.

Notre choix est fondé sur la commodité de son emploi car notre technique devait permettre la détermination simultanée des espaces hydriques et électrolytiques : le rayonnement bêta du ^{36}Cl dont l'énergie maximale est de 0,714 Mev et dont l'énergie moyenne est de 0,24 Mev, permet une discrimination aisée des impulsions de l'eau tritiée (énergie maximale du rayonnement bêta 0,018 Mev) ; la période du ^{36}Cl est, par ailleurs, de $3,1 \times 10^5$ ans ; les périodes du ^{24}Na et du ^{42}K ne sont que de quelques heures ; il n'est donc pas nécessaire de séparer anions et cations sur colonne échangeuse d'ions.

TABLEAU II

EAU EXTRACELLULAIRE (% du poids)

COMPARAISON DES DONNEES DE LA LITTERATURE

AUTEURS	ANNEE	METHODES	ESPECES	RESULTATS
AUDINO (M) (97)	1949	Inuline	CHIEN	19,4 (17,5 à 21,8)
AISZ (LG) (192)	1953	"	CHIEN	17 (16 à 19)
ERSON (SA) (16)	1956	"	HOMME	16
AISZ (LG) (192)	1953	Sucrose	CHIEN	20,5 (18 à 23)
LKINTON (JR (70)	1947	Mannitol	HOMME	21,2 (18,7 à 23)
ORCORAN (AC) et PAGE IH) (44)	1947	"	HOMME	16,0
CHWARTZ (IL) (208)	1950	"	HOMME	17,3
CHWARTZ (IL) (207)	1950	"	CHIEN	19,2 (16,3 à 21,4)
ULROW (PJ) (177)	1955	"	CHIEN	22,1
INCKLER (AW) (250)	1943	Thiocyanate	CHIEN	35,6
AUDINO (M) (97)	1949	de sodium	CHIEN	24,8
AUDINO (M) (97)	1949	Thiosulfate	CHIEN	33,8
CHWARTZ (IL) (207)	1950	de sodium	CHIEN	17,0
CHWARTZ (IL) (208)	1950	"	HOMME	17,3
ARDOZO (RH) (29)	1952	"	HOMME	16,6
ARDOZO (RH) (29)	1952	"	CHIEN	24,4
AISZ (LG) (192)	1953	"	CHIEN	
		injection lente		20 - 24
		injection rapide		24 - 40

KALTREIDER (NL) (134)	1941	^{24}Na	HOMME	25,9
MANERY (JF) (163)	1941	"	RAT	29,0
WINKLER (AW) (250)	1943	"	CHIEN	28,0
MOORE (FD) (174)	1946	"	HOMME	26,5
GAUDINO (M) (97)	1949	"	CHIEN	30,4
SHEATZ (GC) (214)	1950	"	RAT	25,4
GAMBLE (JL) (94)	1952	"	CHIEN	29,0
BERSON (SA) (16)	1955	"	HOMME	21,3
CHEECK (DB) (33)	1957	Na (carcasse)	RAT	21,8
SHEATZ (GC) (214)	1950	Radiosulfate	RAT	34,0
WALSER (M) (243)	1952	Radiosulfate $^{35}SO_4$	HOMME	16,3
WALSER (M) "	1953	" $^{35}SO_4$	HOMME	14,6
WALSER (M)	1953	"	CHIEN	20,1
WALSER (M) (243)	1955	"	HOMME	16,0
MURPHY (B) (178)	1963	"	HOMME	17,5
LACROIX (M) (147)	1965	"	HOMME	20,1 à 22,9
BARATT (TH) (11)	1969	"	RAT	23,6

BERSON (SA) (16)	1955	BROME ^{82}	HOMME	21,5
HELLERSTEIN (S) (121)	1960	"	RAT	24,0
FERIOLI (V) (73)	1966	"	HOMME	22,9
DESAULLES (E) (61,62)	1966	""	CHIEN	28,1
BARATT (TH) (11)	1969	"	RAT	26,9
WINCKLER (AW) (250)	1943	CHLORE ^{38}	CHIEN	25,0
MOORE (FD) (174)	1946		HOMME	18,9
BURCH (GE) (27)	1950	CHLORE ^{36}	CHIEN	32 - 38
GAMBLE (JL) (94)	1952	"	CHIEN	25

D - ELECTROLYTES :

Le sodium et le potassium échangeables

La mesure simultanée du sodium et du potassium échangeables est basée pour l'essentiel sur les travaux de MOORE (174) qui effectue en 1946 une véritable "dissection isotopique" de l'organisme humain. DEANE (57,58) estime chez l'Homme le sodium, le potassium, l'eau et le chlore cellulaires. Dans une monographie publiée en 1963, MOORE (175) rapporte les résultats de la détermination simultanée de sept compartiments et en particulier des compartiments électrolytiques par le ^{24}Na et le ^{42}K.

Chez le Chien, LEVITT et GAUDINO (159) mesurent l'eau totale, l'eau extracellulaire et les électrolytes échangeables ; HAXHE (119) réalise la même étude en 1963 ; il trouve des valeurs de 50,6 mEq/Kg pour le sodium échangeable (NaE), 49,8 mEq/Kg pour le potassium échangeable (KE). Plus récemment, E. DESAULLES (61,62) étudie les compartiments corporels du Chien normal et hypertendu à l'aide d'une technique dérivée de celle de HAXHE (NaE : 54,0 mEq/Kg - KE : 49,1 mEq/Kg chez l'animal normal).

Le sodium échangeable a été évalué par DAVIES (56) à 48 $\pm$ 0,65 millimoles/Kg chez le Lapin. Chez le Rat normal, TALSO (233) estime le potassium échangeable à 71,1 mE q/Kg ; l'emploi de l'isotope lui permet de calculer le potassium total de l'organisme : cette valeur est identique à celle que donne l'analyse des carcasses. LEMLEY - STONE (155) étudie le sodium échangeable chez le Rat normal (32,7 mEq/Kg après 5 heures d'équilibre). Les valeurs obtenues par NORMAN (182) (NaE : 48 mEq/Kg - KE : 70 mEq/Kg) et par DEMANET (60) (NaE : 45,33 mEq/Kg $\pm$ 4,37 - KE : 69,5 mEq/Kg $\pm$ 6,4) sont comparables à celles de LEMLEY-STONE en ce qui concerne le potassium mais plus élevées pour le sodium.

Le sodium échangeable ne représente qu'une fraction du sodium total dont une partie importante se trouve dans les os : 32 à 44 % chez l'Homme selon FORBES et LEWIS (76) - 25 % chez le Chien selon HARRISON (118) - 21 % chez le

Rat selon CHEEK (33). Le sodium osseux n'est pas entièrement accessible au radiosodium : 30 à 50 % seulement du sodium des os s'échangent dans les premières heures qui suivent l'injection chez l'Homme (FORBES et PESLEY, 77 - EDELMAN, 66), chez le Lapin (DAVIES, 56), chez le Chat et chez le Rat (FORBES, 75) ; 20 à 25 % de ce sodium osseux peuvent, en outre, s'échanger dans les jours, voire les semaines suivantes (VEAIL et VETTER, 238). Le pool échangeable est donc fonction du temps qui s'est écoulé depuis l'administration du traceur et ce délai doit être évidemment précisé. Pour NORMAN (282) le taux d'échange du sodium osseux serait d'autre part fonction du poids de l'animal (56 à 71 % pour les Rats de 100 à 200 g, 50 % pour des Rats de 300 g.).

Le sodium total se répartit pour 46 % dans les liquides extracellulaires, pour 10 % dans les cellules, pour 44 % dans les os, mais comme les échanges se font à 100 % avec le sodium extracellulaire, à 90 % avec le sodium intracellulaire, et à 40 % seulement avec le sodium osseux, la part du sodium échangeable qui revient au sodium extracellulaire est de 63 % ; les fractions correspondant au sodium intracellulaire et au sodium osseux sont respectivement de 12 et de 25 % (E. DESAULLES, 61).

Le potassium de l'organisme est presque entièrement intracellulaire. La comparaison des valeurs obtenues par le ^{42}K et des valeurs que donne l'analyse des carcasses montre que le potassium échangeable représente 85 à 98 % du potassium total (CORSA, 45 - RUNDO, 201 - TALSO, 223).

L'équilibre du radiopotassium est plus lentement réalisé que celui du radiosodium, car le potassium doit diffuser dans les cellules : cette diffusion est réalisée à partir du liquide extracellulaire, où sa concentration est très faible.

CHAPITRE III

METHODE PERSONNELLE

A - Généralités

a) Animal entier

La méthode que nous avons mise au point permet l'exploration simultanée du potassium, du sodium et de l'eau des secteurs extra- et intracellulaires chez le Rat entier ; elle nous permet par ailleurs de contrôler ces données à plusieurs reprises chez un même animal, tout au long de l'évolution d'une hypertension artérielle expérimentale ou d'en vérifier les variations sous l'effet d'un diurétique par exemple.

Notre méthode dérive des techniques mises au point par MOORE (175), pour l'étude des compartiments chez l'Homme.

b) Organes

Les traceurs qui ont servi à la détermination des espaces de diffusion du sodium et du potassium, peuvent être utilisés dans un deuxième temps pour la détermination du contenu en sodium et en potassium d'un fragment de tissu artériel : une fois réalisés les recueils de sang et d'urine nécessaires à la détermination des compartiments globaux, l'animal est sacrifié et les prélèvements d'organes effectués.

c) Traceurs utilisés

Nous avons utilisé les produits radioactifs suivants :

- le sodium ^{24}, sous forme de chlorure de sodium en solution injectable nous a été fourni par le C.E.A.

Son activité spécifique est de 1 à 20 mc/ml et sa période de 15,06 heures.

- le potassium ^{42} nous a été fourni par le C.E.A. sous forme de chlorure de potassium en solution injectable dont l'activité spécifique est de 0,5 à 2 mc/ml et la période de 12,5 heures.

- le chlore ^{36} nous a été fourni par le C.E.N. (Belgique) sous forme de solution chlorhydrique dont l'activité spécifique est supérieure à 200 mc/g et injecté sous forme de solution physiologique neutralisée de NaCl. Sa période est de $3{,}1 \times 10^5$ ans.

- l'eau tritiée ou HTO nous a été fournie par le C.E.A. sous forme d'eau tritiée injectable (0,5 mc/ml) de période 12,26 ans.

d) Injection des traceurs

aa - ^{24}Na et ^{42}K

Un mélange de 25 µc de ^{24}Na et 250 µc de ^{42}K dans 1 ml de serum physiologique est utilisé pour la détermination des espaces de diffusion du sodium et du potassium chez l'animal entier. Pour l'étude du sodium et du potassium des organes isolés, les doses injectées sont deux fois plus élevées.

Ces doses ont été choisies de manière à permettre une discrimination suffisante des impulsions des deux isotopes par le spectromètre que nous employons, compte tenu de leur période respective et de l'énergie de leur rayonnement gamma.

Ces injections ont été réalisées par voie intrapéritonéale. Le volume injecté est précisé par pesée de la seringue avant et après l'administration.

bb - ^{36}Cl et HTO

Le mélange de 5 µc de chaque isotope est injecté par voie intraveineuse dans la veine latérale de la queue (le volume injecté est inférieur à 1 ml).

B - L'EQUILIBRE DES TRACEURS

L'équilibre d'un traceur administré par perfusion intraveineuse se définit aisément ; on dira, en effet, que l'équilibre est atteint à partir du moment où la quantité éliminée par unité de temps est égale à la quantité perfusée pendant cette même période. Cet équilibre est plus difficile à apprécier lorsque le traceur est administré sous la forme d'une injection unique. Il est toutefois évident qu'à l'équilibre, l'activité, c'est à dire le rapport :

$$\frac{\text{radioactivité (exprimée en coups/minute) par g ou ml de liquide}}{\text{microéquivalents de l'élément stable correspondant par g ou ml de liquide}}$$

est la même quel que soit le tissu ou le liquide considéré. Ce fait résulte du principe même de dilution ; le renouvellement constant de l'élément endogène va amener l'élimination progressive du traceur et, par conséquent, ce rapport se modifie constamment ; il n'en est pas moins vrai que cette modification sera la même en tout point de l'économie. Nous avons donc comparé les activités spécifiques du sodium et du potassium de différents tissus (coeur - foie - rein) à celles des urines et du plasma 18, 24 et 48 heures après l'injection des traceurs ; 61 animaux, au total, ont servi à cette expérience.

a) sodium

Les tableaux III et IV comparent les activités spécifiques de l'urine, du coeur, du foie, du rein et du plasma (dont la valeur est prise égale à 100).

L'équilibre des traceurs n'est pas atteint à la 18ème heure (5 animaux), ni à la 24ème heure (8 animaux) ; les activités spécifiques des urines sont certes proches de celle du plasma (106,9 à la 18ème heure et 102,1 à la 24ème heure), mais celles du coeur, du foie et du rein sont nettement plus faibles.

Par contre, à la 48ème heure (48 animaux), cet équilibre peut être considéré comme réalisé.

BLEAU III

DETERMINATION DE LA PERIODE D'EQUILIBRE DU SODIUM

COMPARAISON DES ACTIVITES SPECIFIQUES DE L'URINE, DU COEUR, DU FOIE, DU REIN A CELLES DU PLASMA dont la valeur est prise égale à 100

	URINES	COEUR	FOIE	REIN
8ème heure (5 animaux)	97,2	87,3	82,1	
	86,7	64,0	73,1	101,7
	96,2	69,7	45,2	59,1
	138,7	72,5	87,3	161,9
	115,9	57,7	71,2	73,7
	-----	-----	-----	-----
	106,9	70,2	71,76	99,1
24ème heure (8 animaux)	125,6	90,7	72,1	74,2
	110,2	66,0	64,1	83,3
	118,3	71,2	65,3	87,6
	90,2	54,8	54,4	74,0
	91,0	63,4	58,8	
	99,9	62,2	63,9	
	99,4	74,3	65,2	
	82,7	74,7	68,29	65,5
	------	-----	------	-----
	102,1	69,6	64,0	76,9
48ème heure (48 animaux)	100	96,4	94,9	101,1

DETERMINATION DE LA PERIODE D'EQUILIBRE DU SODIUM

ACTIVITES SPECIFIQUES COMPAREES DU PLASMA ET DES ORGANES A LA 48eme HEURE, CHEZ 48 RATS NORMAUX

COEUR	FOIE	REIN	COEUR	FOIE	REIN
100,0	89,8	99,3	92,7	88,8	107,3
102,2	98,0	98,7	92,5	88,7	110,2
106,9	96,3	97,5	86,4	80,0	95,7
97,1	89,9	84,7	93,5	94,9	100,0
104,1	99,8	101,4	78,5	85,7	96,7
93,9	92,6	116,1	88,9	83,1	92,4
100,0	95,8	114,3	79,4	87,2	88,6
96,9	96,4	116,8	89,4	83,4	86,9
97,5	100,5	114,6	92,1	93,2	98,7
103,4	99,9	120,3	91,6	108,8	97,4
101,7	97,0	120,4	94,6	89,6	98,1
115,1	96,6	101,5	99,3	93,2	109,6
106,3	92,4	92,3	93,1	88,5	104,4
108,7	89,2	82,4	81,7	92,2	107,9
112,9	90,9	97,7	90,4	87,9	91,8
102,6	85,6	87,0	90,4	86,1	97,1
89,9	86,9	94,3	89,9	86,8	102,6
105,8	100,3	117,6	84,6	87,1	103,8
108,4	103,1	108,0	96,5	91,7	105,4
104,6	99,5	105,3	95,4	97,5	100,3
87,4	88,4	95,0	89,4	82,1	93,6
106,0	98,1	101,9	93,2	91,3	100,0
93,4	95,4	96,9	96,6	92,5	98,6
106,8	95,7	106,8	89,2	82,4	107,7
		MOYENNES	96,4	94,9	101,1
		ECART-TYPE	8,44	4,37	9,18

L'activité spécifique du plasma a été prise égale à 100 -

b) potassium

Nous avons étudié, dans les mêmes conditions, l'équilibre du potassium 48 heures après l'injection (compte tenu de la faible radioactivité du potassium plasmatique, ce sont les urines qui ont été choisies comme élément de référence aux 18ème et 24ème heures, et le coeur à la 48ème heure).

Le tableau V montre que cet équilibre est réalisé dès la 24ème heure chez les 8 animaux étudiés et persiste chez les 48 animaux la 48ème heure.

L'équilibre du sodium n'étant atteint qu'après la 24ème heure, c'est la fraction des urines émises de la 24ème à la 48èmeheure qui sert à la détermination du sodium et du potassium échangeables.

Nous avons vérifié chez 15 animaux normaux (tableau VI), que les valeurs du sodium échangeable déterminées à partir de ces urines et du plasma obtenu par ponction cardiaque à la 48ème heure sont strictement superposables. La concordance est moins évidente en ce qui concerne le potassium échangeable en raison de la faible radioactivité plasmatique

c) Eau tritiée

Les activités spécifiques du foie, de la rate, du rein et du muscle ont été comparées à celle du plasma dont la valeur est prise égale à 100. Le tableau VII montre que 3 heures après l'injection l'équilibre est réalisé. C'est donc à cette heure que nous avons effectué les prélèvements sanguins pour la détermination de l'eau totale.

d) Demi-vie biologique de l'eau tritiée et du chlore^{36}

Notre technique d'étude des compartiments devant nous permettre de répéter les déterminations à plusieurs reprises chez un même animal, il importait de préciser après combien de jours une nouvelle étude pouvait être réalisée.

DETERMINATION DE LA PERIODE D'EQUILIBRE DU POTASSIUM

A) 18ème et 24ème heures : comparaison des activités spécifiques du plasma, du coeur, du foie et du rein à celles des urines dont la valeur est prise égale à 100

	PLASMA	COEUR	FOIE	REIN
8ème heure 6 animaux)	87,9	77,8	90,8	91,0
	89,0	79,2	100,5	101,2
	77,4	84,0	81,5	81,3
	136,5	70,3	99,0	87,4
	81,2	77,6	82,3	124,7
	92,5	92,9	89,5	109,9
	---	---	---	---
Moyenne	94,0	80,3	90,6	99,26
4ème heure 7 animaux)	110,2	100,8	103,6	103,8
	81,6	111,8	113,9	81,6
	98,6	103,4	106,7	119,6
	81,6	111,8	113,9	113,4
	110,9	98,1	109,2	102,3
	113,9	93,6	104,1	98,2
	114,6	91,0	94,3	115,6
	---	---	---	---
Moyenne	101,9	103,8	106,5	104,3

B) 48ème heure : Comparaison des activités spécifiques du plasma, du foie,et du rein à celles du coeur dont la valeur est prise égale à 100

	PLASMA	FOIE	REIN
8ème heure 48 animaux)	93,9	96,0	97,0

TABLEAU VI

ANIMAUX NORMAUX : SODIUM ET POTASSIUM ECHANGEABLES A LA 48ème HEURE

après l'injection du 24 Na et du 42 K

COMPARAISON DES VALEURS CALCULEES A PARTIR DU PLASMA ET DES URINES

NaE		KE	
PLASMA	URINES	PLASMA	URINES
54,59	56,16	85,20	74,90
53,90	49,98	86,30	76,70
62,77	44,73	99,10	90,10
48,20	53,40	98,20	75,98
46,30	56,40	55,18	75,35
43,20	52,00	81,04	82,39
51,23	53,40	80,87	89,12
46,90	48,30	59,50	84,00
48,60	55,20	53,10	66,20
55,00	47,42	76,30	86,90
50,37	58,57	81,80	93,70
58,95	54,66	74,10	82,90
48,70	45,50	68,01	88,29
52,66	52,06		
Moyenne : 51,69	52,02	76,82	82,04
Ecart-type : 4,9426	4,0991	14,6878	7,80

TABLEAU VII

EQUILIBRE DE L'EAU TRITIEE A LA 3ème HEURE APRES L'INJECTION

COMPARAISON DES ACTIVITES SPECIFIQUES DES ORGANES A CELLES DU PLASMA
(celles-ci étant prises égales à 100)

	FOIE	RATE	REIN	MUSCLE
RAT A	101,0	97,0	99,0	98,4
RAT B	95,7	82,7	101,2	
RAT C	100,4	105,4	101,4	111,5
MOYENNE	98,7	94,2	100,6	104,4

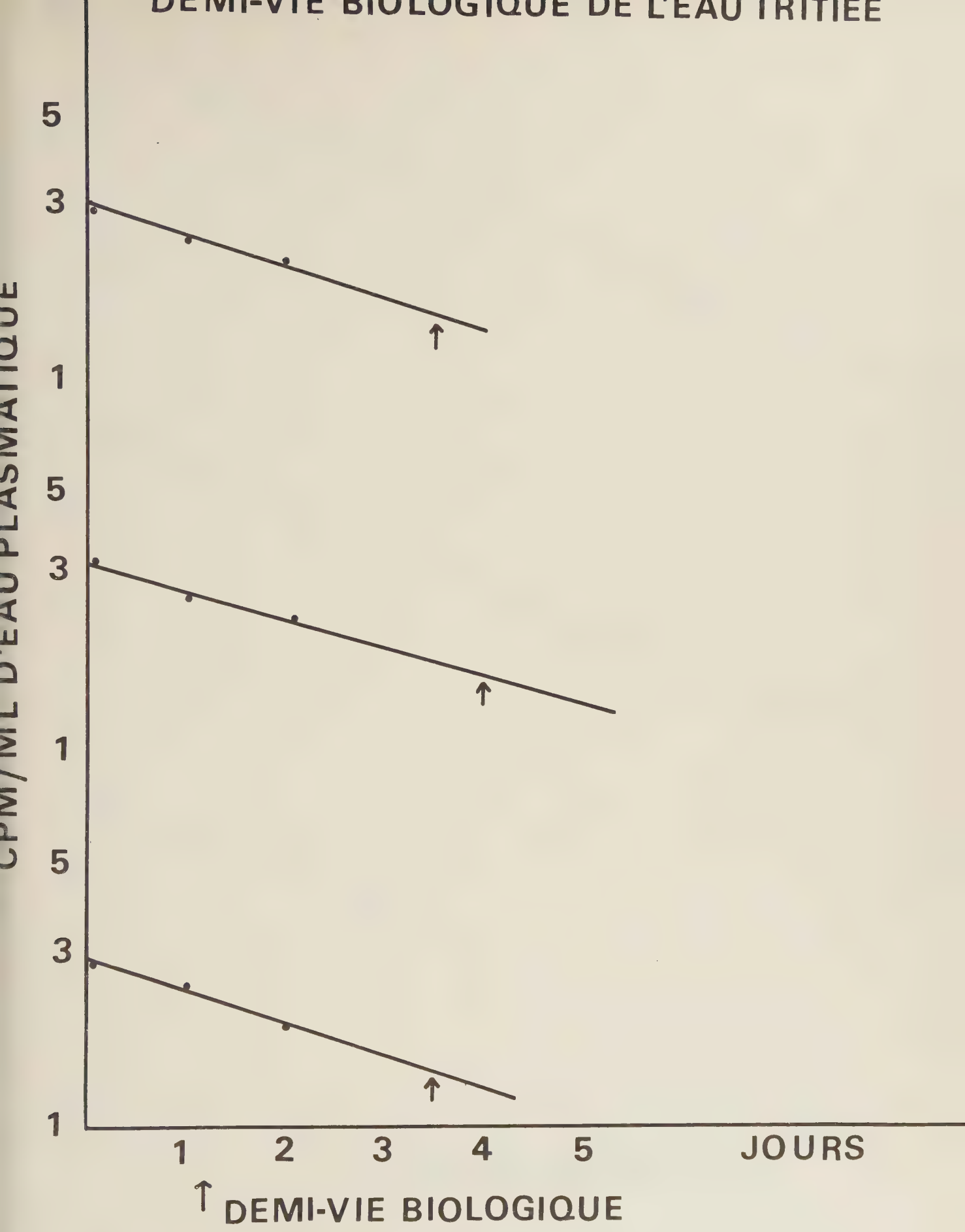
DEMI-VIE BIOLOGIQUE DE L'EAU TRITIEE
CPM/ML D'EAU PLASMATIQUE
5
3
1
5
3
1
5
3
1
1
2
3
4
5
JOURS
DEMI-VIE BIOLOGIQUE

FIGURE 1

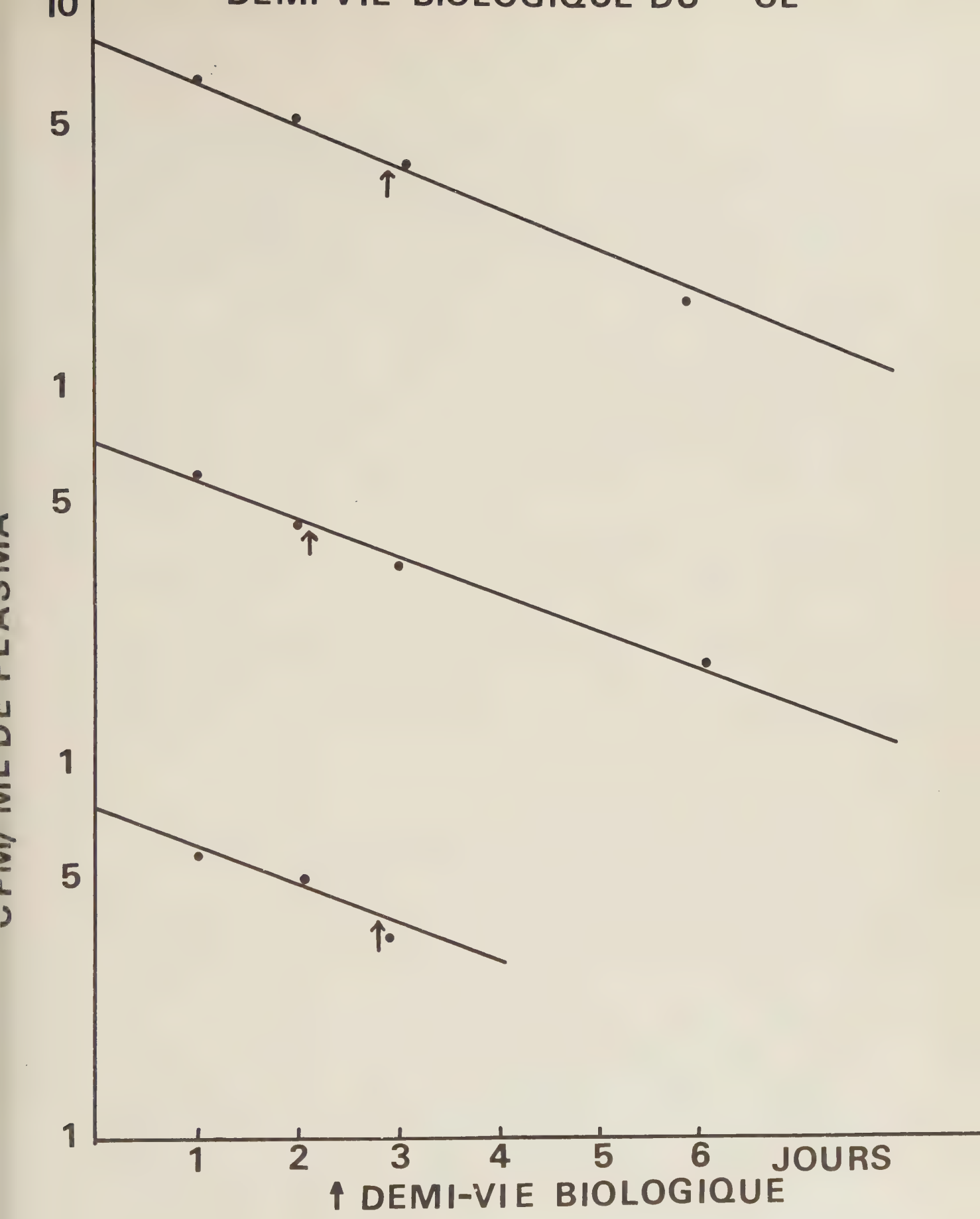

FIGURE 2

En raison de leurs brèves périodes, la radioactivité résiduelle du sodium^{24} et du potassium^{42} est négligeable après quelques jours seulement (La radioactivité n'est plus que le millième de l'activité initiale après 6 jours pour le sodium^{24} et après 5 jours pour le potassium^{42}).

Il importait, par contre, de connaître la demi-vie biologique de l'eau tritiée et du chlore^{36}. Des ponctions cardiaques ont été faites 24, 48, 84 et 96 heures après l'injection d'eau tritiée. La courbe semi-logarithmique de décroissance de la radioactivité en fonction du temps (fig. 1) montre que cette demi-vie biologique de l'eau tritiée est de 4 jours environ chez le Rat.

La demi-vie biologique du chlore^{36} a été étudiée de la même manière (figure 2) : elle est de 3 jours environ.

Nos déterminations de compartiments corporels peuvent donc être renouvelées à 3 semaines d'intervalle (l'activité résiduelle du tritium n'est plus alors que le $\frac{1}{35}$ ème de l'acitivité initiale et celle du chlore^{36} le $\frac{1}{128}$ème).

Technique de détermination des compartiments corporels.

a) Au temps zéro, les animaux sont pesés et on leur injecte le mélange de ^{24}Na et ^{42}K. Chaque animal est placé dans une cage à métabolisme où il a accès librement à une nourriture standard et à l'eau de boisson (eau du robinet).

A la 24ème heure, la totalité des urines émises depuis l'injection est recueillie, la cage est rincée par 20 ml d'eau. Ces eaux de lavages sont ajoutées aux urines émises pendant cette période (urines 0 - 24). Les animaux sont alors placés dans une nouvelle cage où ils ne reçoivent aucune nourriture ; ils ont accès librement à de l'eau de boisson (eau déminéralisée).

A la 48ème heure, on recueille les urines émises depuis la 24ème heure. Ce sont ces urines (urines 24-48) qui serviront à la détermination de l'activité spécifique

des deux isotopes (si le volume urinaire est insuffisant, on le porte à 10 ml par de l'eau déminéralisée).

La cage est rincée par 20 ml d'eau qui sont ajoutés aux urines 0-24. L'ensemble des eaux de lavage des urines 0-24 et des urines 24-48, servira à la détermination du ^{24}Na et ^{42}K éliminés pendant ces 48 heures.

b) à la 48ème heure, le mélange ^{36}CL et HTO est injecté par voie intraveineuse. 3 heures plus tard, on prélève un échantillon de sang par ponction cardiaque sous anesthésie à l'éther.

A partir des échantillons ainsi obtenus, on effectue les dosages et calculs suivants :

aa - Sodium échangeable et potassium échangeable

Les analyses concernant le sodium et le potassium sont faites le jour même en raison de la courte période du ^{24}Na et du ^{42}K. 5 ml d'urine 0-24 additionnées des eaux de rinçage des cages et 5 ml d'urine 24-48 sont comptés pendant 10 minutes dans un spectromètre.

Autogamma Packard, en même temps qu'un témoin au $\frac{1}{1000}$ème de chaque isotope et du mélange des isotopes injectés.

La concentration en isotopes stables des urines 24-48 est déterminée par photométrie à flamme (appareil Eppendorf).

Le sodium échangeable (NaE) et le potassium échangeable (KE) sont donnés par la relation :

$$\text{NaE ou KE} = \frac{\text{CPM injectés} - \text{CPM éliminés}}{\text{Activité spécifique des urines "24-48"}}$$

CPM injectés : Radioactivité injectée pour chaque isotope, exprimée en coups par minute, calculée à partir du témoin au $\frac{1}{1000}$ ème du mélange injecté, correction faite du volume réellement administré que l'on a déterminé par pesée de la seringue avant et après l'injection.

CPM éliminés : Radioactivité du mélange des urines 0-24, des eaux de lavages et des urines 24-48, compte tenu du volume total de ces liquides.

Activité spécifique = $\frac{\text{CPM / ml}}{\text{microéquivalents / ml}}$ des urines 24-48

Les résultats sont exprimés en milliéquivalents par kilogramme - poids.

Conditions de numération des 2 isotopes :

Le réglage de l'appareil est réalisé de la manière suivante, compte tenu de leur énergie respective :

- tension du tube photomultiplicateur = 800 Volts.

1ère fenêtre : le gain de l'amplificateur est de 440 (échelle arbitraire) ; on applique une tension de 50 Volts au discriminateur A et de 100 Volts au discriminateur B.

2ème fenêtre : Gain 500 - tension 15 et 50 Volts

Chaque échantillon est compté pendant 10 minutes.

Une simple équation à deux inconnues permet de calculer l'activité de chaque isotope :

$$N = X + MY \quad (1)$$
$$N' = Y + M'X \quad (2)$$

N = activité totale - mouvement propre de la 1ère fenêtre
N' = activité totale - mouvement propre de la 2ème fenêtre

X = activité du ^{24}Na en CPM
Y = activité du ^{42}K en CPM

$$M = \frac{\text{activité du } ^{42}K \text{ dans le 1ère fenêtre}}{\text{activité du } ^{42}K \text{ dans la 2ème fenêtre}}$$

$$M' = \frac{\text{activité du } ^{24}Na \text{ dans la 2ème fenêtre}}{\text{activité du } ^{24}Na \text{ dans la 1ère fenêtre}}$$

(M et M' sont déterminés à l'aide des deux témoins au $\frac{1}{1\,000}$ du ^{24}Na et du ^{42}K).

A partir des équations (1) et (2), on obtient :

$$Y = \frac{N' - M'N}{1 - M'M}$$

$$X = N - MY$$

Les valeurs X et Y sont corrigées en fonction d'un facteur de décroissance. Ce facteur tient compte de la période de chaque radioélément et du délai qui sépare le comptage des témoins de celui de l'échantillon.

bb - Eau totale et eau extracellulaire

Le mélange d'eau tritiée et de chlore^{36} est injecté à la 48ème heure. 3 heures plus tard, 2 à 3 ml de sang sont prélevés par ponction cardiaque (l'animal étant légèrement anesthésié à l'éther).

1) Eau totale

1 à 2 ml de plasma sont lyophilisés selon une technique inspirée de celle de SCHLOERB (203) et de COOPER (43). Le ballon qui renferme le plasma congelé est branché sur une pompe à vide ; l'eau de lyophylisation est recueillie dans un tube en U plongeant dans un mélange réfrigérant (acétone-neige carbonique). Nous avons vérifié que le tritium était le seul isotope ainsi recueilli.

L'eau totale est donnée par le rapport :

$$ET = \frac{\text{CPM injectés}}{\text{CPM/ml d'eau plasmatique}}$$

Les résultats sont exprimés en pourcentage du poids.

2) Eau extracellulaire

0,2 à 0,5 ml de plasma dilué au $\frac{1}{100}$ ème par de l'eau distillée, sont comptés en même temps que le témoin au $\frac{1}{1000}$ ème de chaque isotope injecté.

Ces comptages ne sont effectués qu'au 8ème jour de l'expérience, la radioactivité provenant du ^{24}Na et du ^{42}K pouvant alors être considérée comme nulle. Les conditions de comptage sont par ailleurs telles que les impulsions provenant du tritium ne sont pas transmises dans le voie du ^{36}Cl (tension du tube photomultiplicateur : environ 1150 volts - gain : 60 sur l'échelle arbitraire - tension appliquée aux discriminateurs : 10 à 60 volts).

Nous avons vérifié qu'aucun phénomène de "quenching" ne vient perturber l'efficacité du comptage du tritium ou du ^{36}Cl (c'est précisément afin d'éviter cette perte d'efficacité que nous utilisons du plasma dilué au $\frac{1}{100}$ème ; un "quenching" relativement important apparaît lorsqu'on utilise du plasma non dilué).

L'eau extracellulaire est donnée par le rapport :

$$EEC = \frac{\text{CPM injectés}}{\text{CPM/ml de plasma}}$$

Ces résultats sont exprimés en pourcentage de poids.

Connaissant NaE, KE, ET, EEC, ainsi que la natrémie (Na)p et la kaliémie (K)p, on peut calculer :

- l'eau intracellulaire : EIC = ET - EEC
- le sodium extracellulaire : NaEC = EEC x (Na)p
- le sodium résiduel : Na rés. = NaE - NaEC
- le potassium extracellulaire : KEC = EEC x (K)p
- le potassium intracellulaire : KIC = KE - KEC

D - <u>TECHNIQUE DE DETERMINATION DES COMPARTIMENTS VISCERAUX</u>

1) Le sodium et le potassium du plasma, du coeur, du foie, et du rein ont été dosés par photométrie à flamme.

2) Les concentrations en sodium et en potassium de l'aorte ont été déterminées à l'aide d'une technique personnelle basée sur l'emploi des radioisotopes.

Cette technique nous permet le dosage des électrolytes dans un fragment d'aorte ou dans une artère de petit calibre (l'artère rénale par exemple) ; cette technique, d'autre part, doit être considérée comme l'étape initiale d'une méthode

de détermination de l'eau et des ions intra-et extracellulaires au niveau de la paroi artérielle ; nous nous proposons en effet de compléter notre étude par celle de l'eau totale (à l'aide de l'eau tritiée) et de l'eau extracellulaire (espace ^{36}Cl).

PRINCIPE :

Il est possible de déterminer l'activité spécifique des deux isotopes dans le plasma, le foie, le coeur, le rein, (qui renferment suffisamment de sodium et de potassium pour que leurs dosages par photométrie à flamme ne posent aucun problème). Il est aisé également de mesurer la radioactivité d'un fragment d'aorte.

Connaissant l'activité spécifique des deux isotopes dans le plasma et les organes de référence ainsi que leur radioactivité dans l'aorte, on peut calculer facilement le contenu en sodium.

TECHNIQUE : 48 heures après l'injection du mélange de 50 μc de ^{24}Na et de 500 μc de ^{42}K, l'animal légèrement anesthésié à l'éther, est totalement exsanguiné par ponction cardiaque.

a) l'aorte est prélevée en totalité, débarrassée de son adventice, ouverte longitudinalement, séchée sur papier filtre, pesée dans le tube même qui servira à la numération des impulsions des 2 isotopes ; on ajoute 1 ml d'acide nitrique concentré au tube qui est placé au bain-marie à 60° pendant 1 heure.

b) le coeur, le foie, le rein, sont finement coupés aux ciseaux, séchés et placés dans des erlenmeyers préalablement tarés et pesés. On ajoute à chaque flacon 2 ml d'acide nitrique pour 500 mg de tissu ; après 1 h de bain-marie, on dilue au $\frac{1}{5}$ ème par de l'eau déminéralisée, on filtre sur laine de verre. 5 ml de liquide sont comptés, le reste est dilué une nouvelle fois au cinquième et sert au dosage par photométrie à flamme.

c) le sang prélevé par ponction cardiaque est recueilli sur héparine et centrifugé. Une fraction sert aux dosages du sodium et du potassium stables, l'autre fraction à la détermination de la radioactivité.

CALCULS

on peut écrire :

$$\frac{\text{CPM pour 100 mg d'aorte}}{\mu\text{Eq/100 mg d'aorte}} = \text{activité spécifique du plasma ou des organes de référence}$$

ou encore

$$\mu\text{Eq/100 mg d'aorte} = \frac{\text{activité spécifique du plasma ou des organes de référence}}{\text{radioactivité (CPM)/}_{\text{100 mg d'aorte}}}$$

CHAPITRE IV

LES COMPARTIMENTS DANS L'HYPERTENSION

RESULTATS EXPERIMENTAUX

A - Le Rat normal

a) Animal entier (compartiments)

107 animaux ont été étudiés ; le sodium et le potassium échangeables ont été déterminés chez tous les Rats ; l'eau totale a été estimée chez 66 de ces animaux,

Le tableau VIII donne le détail des résultats que nous avons obtenus chez les 38 animaux ayant fait l'objet d'une étude complète.

Le tableau IX donne les résultats de l'étude de l'eau totale et des électrolytes échangeables réalisée chez 28 animaux.

Le tableau X montre les données concernant le sodium et le potassium échangeables chez les 41 Rats restants.

L'analyse de ces tableaux montre que les moyennes et les écarts-type dans ces 3 groupes d'animaux sont très comparables ; l'étude des écarts-type atteste d'autre part de la faible dispersion des résultats.

Nous avons par ailleurs réparti nos animaux en 4 groupes en fonction du poids (tableau XI) :

- Groupe I : Rats de 117 à 176 grammes
- Groupe II : Rats de 176 à 236 grammes
- Groupe III : Rats de 236 à 264 grammes
- Groupe IV : Rats de 267 à 327 grammes.

BLEAU VIII

RATS NORMAUX

COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES (ETUDE COMPLETE)

POIDS	ET	EEC	EIC	KP	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na I
261	67,7	30,2	37,5	3,9	75,2	74,0	1,2	150	54,1	45,3	8,
248	71,1	27,1	44,0	4,4	68,7	67,5	1,2	145	45,9	39,3	6,
287	70,5	28,1	42,4	4,4	80,7	79,4	1,3	145	51,1	40,8	10,
275	68,4	30,9	37,5	4,7	75,9	74,4	1,5	143	53,1	44,2	8,
231	66,8	29,6	37,2	4,6	72,5	71,1	1,4	145	58,2	42,9	15,
230	69,2	31,3	37,9	4,1	70,6	69,3	1,3	146	54,0	45,7	8,
267	70,7	29,9	40,8	5,3	66,8	65,2	1,6	147	53,3	43,9	9,
234	71,6	30,1	41,5	4,5	69,7	68,3	1,4	147	50,7	44,3	6,
206	68,0	29,5	38,5	4,2	70,3	69,0	1,3	141	47,2	41,6	5,
268	72,9	31,1	41,8	4,3	74,2	72,8	1,4	144	49,5	44,8	4,
251	71,5	32,1	39,4	4,7	72,4	70,9	1,5	144	51,2	46,2	5,
287	62,5	28,1	34,4	4,3	80,7	79,5	1,2	145	51,1	40,7	10,
236	77,9	33,1	44,8	5,2	74,2	72,5	1,7	150	49,9	49,7	0,
248	58,0	27,1	30,9	4,4	68,7	67,5	1,2	145	45,9	39,4	6,
317	77,0	30,7	46,3	4,9	77,5	76,0	1,5	142	52,4	43,6	8,
302	61,1	30,3	30,8	4,3	78,8	77,5	1,3	155	68,7	47,1	21,
241	74,1	31,9	42,2	5,9	76,7	74,8	1,9	147	51,8	47,0	4,
261	67,7	31,2	36,5	3,9	75,2	74,0	1,2	150	54,1	46,8	7,
253	74,9	32,1	42,8	5,6	71,5	69,7	1,8	144	48,2	46,3	1,

	275	68,4	30,9	37,5	4,9	75,9	74,4	1,5	150	53,1	46,4	6,7
	256	74,6	32,9	41,7	4,0	72,0	70,7	1,3	142	49,8	46,7	3,1
	231	64,8	29,6	35,2	4,7	72,5	71,1	1,4	145	58,2	42,9	15,3
	233	81,0	34,6	46,4	4,6	75,8	74,2	1,6	141	45,6	44,3	1,3
	230	65,0	31,3	33,9	3,8	70,6	69,4	1,2	147	54,0	46,1	7,9
	270	79,9	32,1	43,8	4,0	75,8	74,5	1,3	140	55,4	44,8	10,6
	213	72,0	30,8	41,2	4,5	72,9	71,5	1,4	142	52,9	43,8	9,1
	216	66,2	29,8	36,4	5,4	66,4	64,8	1,6	139	48,6	40,0	8,6
	247	69,9	28,9	41,0	4,5	62,3	61,0	1,3	154	49,9	44,5	5,4
	238	74,0	31,1	42,9	3,9	68,4	67,2	1,2	143	52,7	44,5	8,2
	242	71,0	30,8	40,2	4,2	59,9	58,6	1,3	142	45,6	43,7	1,9
	261	70,7	26,4	44,3	4,2	65,3	64,2	1,1	150	44,5	39,6	4,9
	156	80,4	38,3	42,1	5,5	68,3	66,2	2,1	139	48,6	46,0	2,6
	172	68,1	32,5	35,6	6,5	79,3	77,2	2,1	147	52,0	47,8	4,2
	185	72,3	30,6	41,7	5,5	67,6	66,0	1,6	141	45,0	49,1	1,9
	165	75,0	32,4	42,6	4,2	70,7	69,3	1,4	142	48,7	46,0	2,7
	193	74,9	31,9	43,0	6,9	71,2	69,0	2,2	147	49,0	46,8	2,2
	142	72,6	30,5	42,1	6,2	64,0	62,1	1,9	142	43,4	43,2	0,2
	140	69,3	28,9	40,4	6,9	74,8	72,8	2,0	139	50,8	40,2	10,6
en-	236,26 ±42,26	70,84 ± 5,08	30,76 ± 2,15	39,98 ± 3,88	4,79 ±0,83	71,95 ± 4,91	70,46 ± 4,90	1,17 ±0,38	144,92 ± 3,95	51,01 ± 4,63	44,37 ± 2,69	6,7 ±4,4

TABLEAU IX

RATS NORMAUX : EAU TOTALE, SODIUM ET POTASSIUM ECHANGEABLES

N°	POIDS	ET	KE	NaE	N°	POIDS	ET	KE	NaE
39	270	76,0	75,8	55,4	53	275	72,5	76,6	51,2
40	214	66,0	66,4	48,6	54	327	73,6	75,0	54,0
41	247	69,0	62,3	49,6	55	261	67,7	75,2	54,1
42	238	74,0	68,4	52,7	56	302	61,1	78,8	48,7
43	242	71,0	69,9	40,6	57	248	68,0	68,7	45,9
44	303	71,0	65,4	49,4	58	287	62,5	70,7	51,1
45	325	65,8	62,0	50,8	59	249	62,6	62,7	49,9
46	280	77,4	73,9	68,1	60	176	74,1	66,5	41,8
47	275	72,5	70,7	52,7	61	217	67,7	71,8	45,4
48	295	71,7	65,5	55,2	62	255	74,9	69,9	46,8
49	303	71,0	74,3	47,2	63	258	68,4	76,9	49,4
50	247	77,7	76,6	44,0	64	255	74,6	68,1	51,3
51	325	65,8	73,7	59,3	65	241	64,8	74,5	49,3
52	280	77,4	68,8	52,7	66	232	71,1	72,6	51,4

NOMBRE D'ANIMAUX = 28	POIDS	EAU TOTALE	NaE	KE
MOYENNES =	265,25 ± 35,78	70,35 ± 4,71	50,60 ± 5,35	70,78 ± 4,76

TABLEAU X

RATS NORMAUX : SODIUM ET POTASSIUM ECHANGEABLES

	POIDS	KE	NaE	N°	POIDS	KE	NaE	N°	POIDS	KE	NaE
7	129	61,1	55,8	81	193	66,5	50,5	95	165	76,9	52,5
8	117	62,8	44,3	82	192	71,8	44,5	96	147	72,19	54,6
9	129	56,8	49,8	83	159	70,8	46,5	97	156	78,29	52,0
0	171	56,6	41,8	84	150	74,9	56,1	98	258	73,1	45,7
1	146	63,2	44,7	85	140	76,7	49,9	99	262	79,8	48,1
2	148	60,8	42,1	86	127	70,1	44,7	100	278	72,7	44,0
3	120	68,3	41,4	87	142	75,9	53,4	101	274	78,7	46,1
4	134	59,7	42,5	88	149	75,3	56,4	102	264	78,9	45,5
5	136	77,9	47,0	89	205	82,3	52,0	103	291	73,3	49,2
6	224	60,5	53,9	90	212	79,1	53,4	104	281	78,1	45,8
7	188	74,2	57,1	91	190	74,0	48,3	105	219	73,9	54,5
8	227	79,6	48,6	92	202	66,2	55,2	106	189	78,1	54,0
9	253	71,8	58,6	93	172	76,9	47,4	107	274	66,5	47,4
0	206	70,8	49,0	94	155	73,7	48,6				

BRE D'ANIMAUX = 41	POIDS	NaE	KE
ENNES =	189,61 $\pm$ 52,45	49,35 $\pm$ 4,72	71,68 $\pm$ 6,91

TABLEAU XI

COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES DES RATS NORMAUX

EN FONCTION DU POIDS

	POIDS	ET	EEC	EIC	Kp	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na Re
		66	38	38	38	107	38	38	38	107	38	38
	66 : 24,8 ± 41,9											
	38 : 236,3 ± 42,3	70,63	30,66	39,98	7,79	71,45	70,46	1,48	144,98	50,27	44,37	6,79
tats		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
mble	107 : 230,37 ± 4,35	4,89	2,15	3,88	0,83	5,80	4,90	0,29	3,95	4,87	6,79	4,40
		6	5	5	5	26	5	5	5	26	5	5
	6 : 158,5 ± 23,0											
	5 : 155,0 ± 14,0	73,2	32,5	40,5	5,9	69,6	69,5	1,9	141,8	48,8	44,6	4,0
E I		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
176g		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	26 : 147,8 ± 16,5	19,49	3,56	8,39	1,06	7,17	5,75	0,29	3,27	4,95	2,98	3,93
		0,323	1,093	1,139	2,343	1,316	0,350	3,238	2,134	1,515	0,172	1,588
					< 0,02			< 0,01	< 0,05			

		15	12	12	12	27	12	12	12	27	12	1
	15: 220,1 ± 15,7											
	12: 220,7 ± 16,9	70,3	31,0	39,8	4,8	71,2	69,7	1,6	144,3	50,8	44,6	6,
E II 36g.		+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
	27: 212,8 ± 16,8	4,79	1,56	3,89	0,83	4,71	2,63	0,38	3,42	3,76	2,87	5,
t		0,267	0,533	0,160	0,042	0,276	1,001	1,094	0,628	0,733	0,278	0,
p												
		22	11	11	11	26	11	11	11	26	11	1
	22: 249,5 ± 7,9											
	11: 250,1 ± 8,2	70,1	29,9	40,2	4,5	70,6	68,1	1,4	146,7	49,4	43,9	5,
E III 264 g		+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
	26: 250,9 ± 8,2	4,57	2,16	3,98	0,67	5,49	5,31	0,26	3,77	3,63	3,03	2,3
t		0,544	1,321	0,183	1,436	0,789	1,474	1,020	1,565	1,222	0,515	1,3
p												
		23	10	10	10	28	10	10	10	28	10	1
	23: 289,6 ± 19,9											
	10: 281,4 ± 16,9	70,6	30,5	39,7	4,5	73,5	74,4	1,4	145,3	52,3	44,3	9,
E IV 327 g.		+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
	28: 287,8 ± 18,6	5,46	1,53	4,65	0,43	4,93	4,27	0,13	4,4	5,5	2,22	4,
t		0,026	0,538	0,191	2,060	2,200	2,919	1,947	0,273	1,953	0,099	1,7
p					< 0,05	< 0,05	< 0,01					

Nous avons comparé chacun de ces groupes à l'ensemble des animaux. L'analyse statistique (test de Student-Fisher) montre que les compartiments varient peu en fonction du poids.

Les seules différences portent sur le groupe I, où le potassium plasmatique ($p < 0,02$) et le potassium extracellulaire ($p < 0,01$) sont significativement plus élevés, et le sodium plasmatique ($p < 0,05$) significativement diminué par rapport aux moyennes générales - et sur le groupe IV (diminution significative du potassium plasmatique : $p < 0,05$, augmentation significative du potassium échangeable : $p < 0,05$ et du potassium intracellulaire : $p < 0,01$).

Nos valeurs concernant l'eau totale (environ 70 % du poids) sont comparables à celles de HAIGH (115) et de FOY (79), légèrement plus élevées que celles de MAC DOUGALL (166), de DA COSTA (50) et de RICHMOND (197).

Pour l'eau extracellulaire, la détermination de l'espace ^{36}Cl nous donne des chiffres voisins de 31 % du poids, comparables à ceux qu'obtiennent chez le Rat MANERY (163) à l'aide du ^{24}Na (29 %) et SHEATZ (214) par le $^{35}So4$ (34 %) ; par contre SHEATZ à l'aide du ^{24}Na (25,4 %), HELLERSTEIN (121) par le ^{82}Br (25 %) et BARATT (11) avec le $^{35}So4$ (23,6 %) et le ^{82}Br (25,9 %) trouvent des valeurs plus faibles d'environ 20 %

Pour ce qui est du sodium échangeable, nos résultats (50 mEq/kg) sont analogues à ceux de NORMAN (182) et plus élevés que ceux de LEMLEY-STONE (155), MENEELY (69) et DEMANET (60). Quant au potassium échangeable, nos données (71 mEq/Kg environ) sont superposables à celles de LEMLEY-STONE (155), NORMAN (182), DEMANET (60) et TALSO (223).

b) Organes

L'étude du sodium et du potassium a été réalisée chez 58 Rats normaux. (tableau XII). Le dosage du sodium et du potassium par le photomètre à flamme dans le coeur, le foie, le rein, nous donne des valeur très

LEAU XII

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, LE REIN ET L'AORTE (mEq/100 grammes de tissu) CHEZ 58 RATS NORMAUX

PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTE					
	K	Na	K	Na	K	Na	K	PLASMA Na	COEUR Na	COEUR K	FOIE K	REIN Na	REIN
6,4	0,49	4,91	7,22	3,30	8,80	6,31	7,50	15,20	9,71	3,80	3,71	9,80	3
4,2	0,46	5,02	6,88	3,51	8,72	6,19	7,20	10,72	9,21	3,32	3,22	8,65	3
4,1	0,66	5,15	7,29	3,79	8,41	6,60	7,42	10,66	10,38	3,38	3,37	10,25	3
3,7	0,53	5,90	7,01	3,10	9,27	6,74	7,68	12,43	10,10	4,30	5,18	9,31	5
4,8	0,45	5,53	7,50	4,00	9,31	6,66	7,77	11,61	10,11	4,23	4,30	9,69	4
5,0	0,44	4,41	8,72	3,42	10,29	6,31	7,73	12,74	10,29	5,17	4,12	10,00	4
4,1	0,46	4,70	6,91	3,28	9,70	5,89	6,34	12,29	12,90	4,28	4,79	10,52	4
4,8	0,49	5,31	9,00	3,34	10,19	5,68	7,57	11,19	15,47	4,19	3,81	12,70	3
3,8	0,46	5,70	8,93	3,51	10,30	7,00	7,43	9,27	14,68	3,31	4,00	12,68	4
5,2	0,47	4,73	8,44	3,60	10,12	6,71	8,03	11,56	10,92	4,00	3,35	11,22	3
6,2	0,41	4,80	6,86	4,08	10,40	5,89	8,22	14,19	9,84	2,74	3,84	8,85	3
5,3	0,42	5,35	5,81	3,54	9,15	7,10	6,36	10,61	10,89	3,23	2,87	11,60	2
4,8	0,47	5,28	8,57	3,30	9,51	5,72	7,16	12,09	10,93	3,42	4,90	10,48	4
5,9	0,45	5,55	7,38	3,59	9,83	7,42	6,88	10,32	15,58	4,57	3,27	12,80	3

14,2	0,68	4,90	6,01	3,50	9,40	6,58	6,76	8,78	8,06	3,04	4,79	14,67	
15,0	0,47	4,80	5,55	3,55	8,58	6,76	6,58	10,76	9,96	3,91	3,69	10,68	
14,2	0,50	5,23	6,05	3,89	10,43	5,90	8,84	10,34	10,36	5,20	4,95	10,65	
14,2	0,50	5,20	6,75	3,41	9,21	6,63	8,64	11,60	11,77	3,41	5,25	11,51	
14,2	0,51	5,07	7,27	3,52	9,02	6,87	6,69	8,70	10,85	4,36	3,16	12,21	
14,4	0,67	5,08	7,93	3,31	9,96	7,24	6,97	9,61	11,27	4,05	4,37	11,72	
14,7	0,45	5,90	8,27	2,97	9,43	7,17	7,20	9,68	12,01	3,79	4,09	10,65	
13,9	0,50	5,61	7,00	3,61	9,63	5,74	7,59	10,45	10,89	4,06	3,96	11,16	
13,1	0,48	5,96	7,55	3,49	9,83	5,93	7,62	10,81	11,29	5,13	3,86	11,35	
13,6	0,53	5,80	7,95	3,41	10,30	7,08	8,11	10,71	12,31	4,71	5,41	11,10	
13,6	0,53	5,50	8,73	3,35	9,80	7,10	8,48	9,75	15,39	3,61	4,39	11,18	
13,3	0,48	5,84	8,05	3,74	9,07	7,09	7,20	14,91	13,12	4,06	4,43	13,58	
13,6	0,51	5,19	8,65	3,44	10,16	6,07	6,57	9,87	15,03	4,34	4,22	12,52	
14,7	0,59	5,64	8,09	3,43	9,21	6,79	7,07	8,77	13,70	4,33	4,24	12,41	
13,6	0,58	5,87	8,05	3,18	10,40	8,05	8,32	11,25	11,61	3,53	4,39	11,60	

-	0,37	5,33	7,66	3,07	9,21	6,18	6,32	9,05	9,41	3,31	3,51	9,23	2,96
)	0,44	4,90	6,74	3,63	9,35	7,11	7,27	10,84	9,32	3,01	3,20	8,67	3,18
8	0,38	4,73	7,15	3,49	8,27	7,38	6,39	10,80	10,01	3,48	3,49	9,02	3,12
6	0,66	4,31	7,14	3,64	8,65	6,14	7,17	9,41	10,77	3,44	3,32	8,58:	3,41
5	0,43	4,34	7,19	3,21	8,93	5,99	6,28	10,79	10,00	4,76	3,28	10,87	3,39
5	0,45	5,02	7,69	3,48	9,22	6,37	6,89	10,11	10,90	3,91	3,73	10,43	4,80
7	0,40	4,91	7,57	3,07	9,07	6,09	7,45	10,76	8,95	3,86	3,77	11,91	3,84
2	0,44	4,71	7,04	2,95	9,18	6,97	8,59	13,10	9,22	4,06	4,38	10,29	3,92
8	0,56	4,30	7,81	3,14	8,49	5,95	7,04	10,71	11,45	3,29	3,37	9,46	3,19
7	0,55	4,31	6,39	2,73	7,95	6,52	7,01	9,39	11,12	3,28	3,16	9,32	3,40
5	0,52	5,42	6,00	2,79	8,13	6,18	5,67	7,76	10,24	3,22	3,19	8,99	3,23
5	0,45	3,72	7,05	2,81	10,13	6,67	8,08	8,03	11,15	3,17	3,14	8,89	3,15
0	0,63	4,80	6,82	3,97	8,64	6,98	7,52	9,04	10,98	2,40	2,54	9,25	2,34
5	0,60	4,71	5,96	3,69	9,37	6,97	7,66	8,94	9,43	3,08	2,40	8,59	2,15
1	0,57	4,20	6,82	3,54	9,84	6,47	7,50	8,32	10,15	3,80	4,08	8,10	4,31
5	0,64	4,42	6,80	3,92	10,34	6,46	7,82	7,90	11,91	3,76	4,87	8,57	4,94

14,2	0,52	3,90	7,36	3,56	10,42	6,72	7,10	10,63	13,10	4,10	3,58	12,06	
14,5	0,50	6,03	7,73	3,37	10,00	7,00	6,95	12,15	14,02	3,84	3,43	13,83	
14,7	0,60	4,98	8,88	3,60	9,45	7,20	7,46	10,48	11,83	3,65	3,77	14,67	
15,3	0,55	5,34	7,91	2,99	9,43	5,60	7,16	11,06	10,74	4,96	3,70	10,63	
14,4	0,49	5,72	8,49	3,27	11,10	6,39	8,05	10,53	11,38	3,52	4,93	12,27	
15,3	0,55	5,08	8,44	3,60	10,33	5,76	8,34	10,58	15,07	5,09	3,72	14,87	
14,7	0,47	4,80	7,05	3,35	10,32	6,74	7,07	10,73	11,97	4,76	5,31	11,81	
14,7	0,49	5,46	8,44	3,40	10,24	6,21	7,05	9,45	15,65	4,35	4,54	13,72	
14,7	0,68	5,75	8,29	3,87	8,33	6,34	7,77	13,50	13,05	4,50	4,52	11,48	
15,3	0,41	5,48	8,67	3,71	10,17	6,82	8,39	13,18	11,74	4,21	4,38	9,41	
15,0	0,60	4,20	8,24	4,04	10,51	6,76	7,64	10,82	13,50	4,09	3,86	10,63	
14,7	0,50	5,62	8,61	3,55	10,66	5,75	8,25	7,41	11,41	5,15	3,96	11,64	
14,6	0,56	5,02	8,73	3,59	10,30	7,01	8,09	10,50	11,02	2,55	3,04	14,19	
14,34	0,51	4,89	7,50	3,56	9,44	6,50	7,29	10,56	11,00	4,05	4,18	10,60	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	
0,49	0,07	0,47	0,97	0,37	0,75	0,43	0,65	1,35	1,25	0,74	0,78	1,53	

proches de celles qu'obtiennent différents auteurs (LARAMORE, 150 - LEDINGHAM, 152 - DANIEL, 54 - GRAVILESCU, 103 - VILLAMIL, 241, 242).

Dans l'aorte, notre méthode nous donne des valeurs moyennes de 10,74 $\pm$ 1,39 mEq de sodium et 4,08 $\pm$ 0,77 mEq de potassium pour 100 mg de tissu (poids humide), comparables à celles de GRAVILESCU (103) (10,4 mEq de sodium et 3,4 mEq de potassium) et à celles de VILLAMIL (241,242) (10,2 mEq de sodium et 4,5 mEq de potassium pour 100 mg de tissu).

B - LE RAT RENDU HYPERTENDU PAR STENOSE DES ARTERES RENALES

a) Animal entier (compartiments)

Une étude complète des compartiments hydriques et électrolytiques du Rat rendu hypertendu par sténose des deux artères rénales a été réalisée chez 17 animaux. Le détail de nos résultats est donné par le tableau XIII.

Le tableau XIV compare statistiquement les valeurs moyennes obtenues dans l'hypertension artérielle du type GOLDBLATT à celles d'animaux normaux du même poids.

L'analyse statistique par le test de Student-Fisher montre une augmentation significative de l'eau extracellulaire ($p < 0,05$), du sodium plasmatique ($p < 0,01$), du sodium échangeable ($p < 0,02$) et une augmentation hautement significative du sodium extracellulaire ($p < 0,001$). En ce qui concerne le potassium, la seule anomalie statistiquement significative porte sur la kaliémie qui est diminuée.

Nos animaux ont été étudiés 21 jours en moyenne (18 à 24) après l'intervention. L'hypertension réalisée était importante chez tous les Rats (191,96 $\pm$ 10,32 mm Hg) (tableau XV).

b) Organes

Le sodium et le potassium du coeur, du foie, du rein et de l'aorte ont été estimés chez 28 Rats hypertendus (tableau XV). La comparaison de nos données avec celles des 58 Rats normaux qui ont fait l'objet d'une étude analogue, montre une augmentation statistiquement

COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES (ETUDE COMPLETE)

EZ 17 RATS HYPERTENDUS SELON GLODBLATT (CLAMPAGE BILATERAL DES ARTERES RENALES

OIDS	ET	EEC	EIC	Kp	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na R
93	79,7	37,2	42,5	4,7	77,15	75,40	1,75	141	52,77	52,45	0,3
43	71,3	38,6	32,7	3,5	73,27	71,92	1,35	153	59,55	55,06	4,4
78	82,0	37,5	44,5	5,6	75,00	72,90	2,10	141	53,04	52,90	0,1
68	86,3	38,6	47,7	4,1	82,96	81,38	1,58	150	58,08	57,90	0,1
78	78,0	36,3	41,7	4,5	83,47	81,84	1,63	150	54,56	54,45	0,1
95	73,8	32,9	40,9	4,2	81,23	79,62	1,61	147	48,51	48,38	0,1
29	80,6	39,7	40,9	4,1	79,71	78,08	1,63	144	61,74	57,17	4,5
72	77,7	43,2	34,5	5,9	81,60	79,05	2,55	144	87,29	62,21	25,
55	64,4	33,0	31,4	6,4	64,48	62,37	2,11	147	49,92	48,51	1,4
55	72,3	32,1	40,2	4,4	65,30	63,89	1,41	153	49,27	49,11	0,1
55	63,7	30,9	32,8	4,5	67,22	65,83	1,39	147	45,46	45,42	0,0
50	74,1	32,0	42,1	4,7	60,92	59,42	1,50	144	46,28	46,08	0,2
55	75,55	33,9	41,6	4,9	67,45	65,79	1,66	147	50,03	49,83	0,2
55	78,79	37,59	41,2	4,8	81,08	79,45	1,63	147	50,82	49,98	0,7
52	77,96	37,1	40,86	6,6	79,35	76,90	2,45	144	53,95	53,42	0,5
50	76,30	34,15	42,15	5,2	82,11	80,33	1,78	144	49,17	49,07	0,1
50	75,27	33,68	41,59	5,6	83,17	81,28	1,89	144	49,61	48,5	1,1
,58	75,75	35,79	39,95	4,92	75,62	73,85	1,77	146,29	54,12	51,79	2,3
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
,06	5,73	3,31	4,44	0,85	7,64	7,55	0,35	3,60	9,64	4,51	6,0

TABLEAU XIV

COMPARAISON DES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES : RATS NORMAUX ET HYPERTENDUS (GOLDBLATT)

	POIDS	ET	EEC	EIC	Kp	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na
n		10	10	10	39	10	10	10	10	39	10	
	176,9	71,87	31,52	40,36	5,58	71,41	68,79	1,76	141,90	49,45	44,45	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
MAUX	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	
	28,9	4,11	7,13	2,63	1,04	5,90	4,34	0,33	2,96	4,32	3,18	
n= 17												
	169,58	75,75	35,79	39,45	4,92	75,62	73,85	1,77	146,29	54,12	51,79	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
LDBLATT	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	
	26,06	5,73	3,31	4,44	0,85	7,64	7,55	0,35	3,60	9,64	4,51	
t	0,920	1,848	2,102	0,265	2,303	1,508	1,936	0,054	3,266	2,554	4,530	1
p			$<0,05$		0,05				$<0,01$	$<0,02$	$<0,001$	

TABLEAU XV

RATS HYPERTENDUS SELON GOLDBLATT

(CLAMPAGE BILATERAL DES ARTERES RENALES)

POIDS ET PRESSION ARTERIELLE

	POIDS		P. A.		DUREE D'EVOLUTION
	(1)	(2)	(1)	(2)	
GOLDBLATT n = 17	154,00	169,58	107,67	191,96	21 JOURS (18 à 24)
Ecart-type	25,22	26,06	7,28	10,32	

(1) = avant l'intervention

(2) = après l'intervention

significative du sodium dans le coeur et le foie ($p < 0,02$), hautement significative dans le rein et dans l'aorte ($p < 0,001$) ; le potassium est significativement augmenté dans le coeur ($p < 0,005$) et le foie ($p < 0,01$) ; il n'existe pas de différence notable en ce qui concerne le potassium de l'aorte. (Tableau XVII)

Nous avons donc mis en évidence chez le Rat rendu hypertendu par sténose des deux artères rénales, une expansion des liquides extracellulaires qui va de pair avec une augmentation du sodium extracellulaire.

Cette augmentation des liquides extracellulaires est analogue à celle décrite par GROLLMAN (111) chez le Chien rendu hypertendu par une ligature en huit du parenchyme rénal ; par contre LEDINGHAM (152, 153) chez le Rat (Goldblatt unilatéral avec néphrectomie controlatérale) ne trouve qu'une augmentation transitoire des liquides extracellulaires et du volume plasmatique : les valeurs, élevées au 7ème jour après l'intervention, redeviennent normales après le 14ème jour. En ce qui concerne le sodium, GREENE (105) (hypertension du type PAGE) par l'analyse des carcasses note une augmentation du sodium total. KOLETZKY (140, 141) dans le Goldblatt bilatéral du Rat, met en évidence une augmentation du sodium extracellulaire. E. DESAULLES (61,62) a réalisé une étude complète des compartiments hydriques et électrolytiques chez le Chien rendu hypertendu par sténose uni-ou bilatérale ; 3 à 6 semaines après l'intervention, il note une augmentation significative du sodium échangeable et de l'eau totale. Chez l'animal hypertendu depuis 2 ou 3 ans les modifications se résument au contraire en une diminution du sodium et du potassium échangeables et de la concentration intracellulaire du potassium.

Mais la plupart des auteurs se sont intéressés essentiellement au sodium et au potassium des tissus et en particulier de la paroi artérielle. C'est EICHELBERGER (69) qui, le premier, note chez le Chien rendu hypertendu

TABLEAU XVI

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, LE REIN ET L'AORTE (MmEq/100 grammes de tissu)

CHEZ 28 RATS HYPERTENDUS SELON GOLDBLATT (CLAMPAGE BILATERAL DES ARTERES RENALES)

PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTE				
Na	K	Na	K	Na	K	Na	K	PLASMA Na	COEUR Na	COEUR K	FOIE K	REIN Na
15,9	0,47	5,27	7,03	3,59	8,80	8,45	6,14	12,58	13,28	3,76	3,75	12,80
15,6	0,62	5,67	7,98	3,40	9,97	7,21	6,60	12,92	13,03	3,81	4,62	11,78
15,3	0,52	5,60	7,60	3,58	9,83	7,90	6,70	12,19	13,06	4,43	4,60	11,67
14,7	0,51	5,43	7,92	3,62	8,90	6,40	6,80	11,86	14,50	5,36	5,73	11,00
14,5	0,55	5,30	7,90	3,34	9,60	6,90	7,54	10,47	11,58	3,56	3,73	11,40
15,6	0,50	6,23	8,74	4,08	10,75	8,20	8,14	11,10	10,89	3,80	3,70	10,75
14,5	0,49	5,95	8,56	3,75	10,60	6,68	8,28	9,87	11,56	4,26	3,58	10,56
14,5	0,38	6,19	8,24	3,75	10,18	8,96	6,72	9,90	9,60	4,37	2,80	10,44
14,7	0,45	5,80	8,35	3,80	10,70	8,45	7,50	11,00	13,72	4,45	3,87	12,61
14,7	0,54	5,59	8,60	3,40	10,23	6,97	8,50	10,68	11,86	2,50	4,43	10,91
13,9	0,49	5,50	7,76	3,24	10,70	6,30	8,50	8,92	10,82	2,70	4,29	9,88
15,6	0,45	4,88	7,82	3,16	10,10	5,96	6,39	10,46	9,79	5,37	5,10	9,79
15,0	0,53	4,68	7,56	3,64	9,58	6,38	5,99	13,12	14,16	4,83	4,83	12,22

,0	0,42	4,56	8,50	3,57	9,45	7,52	6,53	13,36	14,43	5,36	5,09	12,12	4
,0	0,42	4,65	8,09	3,19	10,22	6,47	7,22	9,81	10,19	4,54	4,73	9,20	4
,0	0,51	5,74	7,74	3,13	9,51	7,76	6,74	12,01	12,09	4,77	4,51	12,78	4
,0	0,59	5,10	8,45	3,25	9,70	7,24	6,73	11,37	12,50	5,21	4,82	9,68	5
,9	0,53	4,36	8,31	4,26	9,59	6,34	7,40	13,17	13,83	5,38	5,51	13,13	5
,6	0,60	5,37	7,71	3,78	9,81	7,39	6,70	12,10	13,47	3,33	4,36	12,90	3
,5	0,63	4,52	6,03	3,82	10,60	6,68	9,34	10,85	11,64	4,48	4,11	10,85	3
,7	0,70	5,13	8,30	3,67	10,74	7,99	8,71	12,87	13,31	4,12	4,23	13,05	4
,5	0,53	5,27	8,86	3,62	10,13	6,05	8,20	11,76	11,87	5,37	4,67	11,54	4
,6	0,63	5,03	9,34	3,55	9,94	7,05	8,90	11,99	13,99	6,33	5,38	13,17	5
,4	0,41	4,87	7,99	3,23	9,90	5,61	7,13	10,44	11,17	4,70	5,00	10,31	4
,1	0,57	5,60	7,46	3,60	8,63	6,89	7,19	11,95	12,48	5,06	5,03	12,22	5
,4	0,33	5,60	7,33	3,54	9,83	7,45	7,12	11,58	12,49	4,28	4,63	11,45	4
,0	0,48	5,18	8,52	3,21	10,35	7,49	7,69	12,80	13,22	4,87	4,86	13,20	4
,5	0,46	5,22	7,14	3,17	9,04	6,70	7,04	10,17	10,83	4,57	4,69	10,72	3
4,11	0,50	5,18	7,92	3,41	9,91	6,96	7,37	11,48	12,42	4,41	4,41	11,50	4
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
0,83	0,08	0,81	0,68	0,31	0,59	0,87	0,89	1,39	1,41	0,91	0,69	1,28	0,

TABLEAU XVII

RATS NORMAUX ET RATS HYPERTENDUS (GOLDBLATT)

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, LE REIN ET L'AORTE

	PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTE						MOY.
	Na	K	a	K	Na	K	Na	K	PLASMA Na	COEUR Na	COEUR K	FOIE K	REIN Na	REIN K	Na
	14,34	0,51	4,89	7,50	3,56	9,44	6,50	7,29	10,56	11,00	4,05	4,18	10,60	4,11	10,74
RMAUX	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
= 58	0,49	0,07	0,47	0,97	0,37	0,75	0,43	0,65	1,35	1,25	0,74	0,78	1,53	0,83	1,39
	14,11	0,50	5,18	7,92	3,41	9,91	6,96	7,37	11,48	12,42	4,41	4,41	11,50	4,23	11,79
OLDBLATT	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
= 28	0,83	0,08	0,81	0,68	0,31	0,59	0,87	0,89	1,39	1,41	0,91	0,69	1,28	0,83	1,43
t	1,678		2,210	2,100	2,150	2,974	3,390	0,479	2,982	4,859	1,998	1,300	2,580	0,651	3,300
p			$<$0,02	$<$0,05	$<$0,02	$<$0,01	$<$0,001		$<$0,005	$<$0,001					$<$0,001

par constriction des artères rénales, une augmentation de l'eau extracellulaire et du sodium, et une diminution du potassium dans le muscle strié. LARAMORE et GROLLMAN (150) trouvent dans l'hypertension artérielle rénale du Rat (technique de GROLLMAN) une augmentation du sodium et une diminution du potassium dans différents tissus. Les études les plus importantes ont toutefois été réalisées par TOBIAN (226, 227,230, 231, 234, 235) : chez le Rat rendu hypertendu par périnéphrite constrictive les teneurs en sodium, en potassium et en eau sont augmentées au niveau de l'aorte (230) ; dans l'hypertension artérielle par Goldblatt unilatéral et néphrectomie controlatérale, TOBIAN trouve une augmentation du sodium et de l'eau dans les artérioles mésentériques, le potassium n'étant pas significativement modifié (231, 235).

L'augmentation du sodium de la paroi artérielle dans l'hypertension rénale a été confirmée par tous les auteurs, quelle que soit la technique utilisée et quelles que soient les espèces étudiées : Rat (FREED, 82 - KOLETSKY, 140, 141 - BRIOT, 26 - HAGEMEIJER, 113, 114 - CIER, 35, 40), Chien (FEIGL, 72), Lapin (HALPERN, 116, 117 - LAGRUE, 148). Les variations du potassium sont plus discutées : augmentées dans l'aorte ou les artères mésentériques pour KOLETSKY (140, 141), FREED, (81,82) et HAGEMEIJER (113, 114), les concentrations du potassium de la paroi artérielle ne seraient pas différentes de celles de l'animal normal pour BRIOT (26) HALPERN (116, 117), LAGRUE (148) et CIER (35-40).

Pour la plupart des auteurs l'augmentation du sodium extracellulaire ne suffit pas à rendre compte des concentrations élevées que l'on met en évidence au niveau de la paroi artérielle dans l'hypertension rénale. Pour LARAMORE (150), TOBIAN (231), KOLETSKY (140, 141) et HAGEMEIJER (114) c'est principalement le sodium intracellulaire et par conséquent le gradient $\frac{Na_i}{Na_e}$ qui serait augmenté ; l'augmentation de ce gradient rendrait compte de l'augmentation du tonus des fibres musculaires lisses

artérielles ainsi que nous l'avons déjà évoqué. D'autres évoquent l'existence d'un troisième compartiment : l'augmentation du sodium va de pair avec celles des mucopolysaccharides ; ces mucopolysaccarides constitueraient en quelque sorte un réservoir à sodium (HEADINGS, 120 - GARRAHAN, 96 - HOLLANDER, 128).

Les modifications des électrolytes ne sont pas l'apanage de l'hypertension artérielle rénale. Des modifications analogues ont été décrites dans les hypertensions par surcharge en DOCA (TOBIAN, 226, 230, 233, 234, - GREEN, 104 - DANIEL, 55 - CIER, 38 chez le Rat) et dans l'hypertension de régénération surrénalienne (TOBIAN, 234). HOLLANDER (128) réalise chez le Chien une hypertension artérielle par coarctation de l'aorte. Il compare les concentrations en électrolytes, eau et mucopolysaccharides des segments artériels dans les territoires "hypertendus" et dans les territoires "non hypertendus". Les teneurs en sodium, en potassium, eau et mucopolysaccharides sont élevées là où la pression artérielle est augmentée ; les modifications observées seraient donc l'effet et non la cause de l'élévation tensionnelle.

Des anomalies des espaces hydroélectrolytiques ou du contenu en eau, en sodium et en potassium des parois artérielles ont donc été mises en évidence dans tous les types d'hypertensions expérimentales. Aucune étude n'a cependant été consacrées à l'hypertension par défrénation.

C - Le Rat rendu hypertendu par défrénation

a) Animal entier (compartiments)

Notre groupe d'animaux défrénés comprend 23 Rats ; l'eau totale a été mesurée chez 20 animaux et l'eau extracellulaire chez 15. (tableau XVIII)

Le test de comparaison des moyennes des Rats normaux et des Rats hypertendus de même poids (tableau XIX) montre

RATS DEFRENES

COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES (ETUDE COMPLETE)

POIDS	P.A.													
)	(2)	(1)	(2)	ET	EEC	EIC	Kp	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na
	208	120	175	73,3	35,7	37,6	6,0	94,38	92,24	2,14	141	44,25	50,33	
	221	125	190	75,9	37,8	38,1	5,1	77,09	76,16	1,93	144	48,96	54,43	
	207	125	200	81,8	39,4	42,4	6,5	54,82	52,36	2,56	144	39,80	56,74	
	163	120	190	78,1	36,1	42,0	6,9	86,17	83,68	2,49	147	77,57	53,07	24
	193	130	200	82,5	39,8	42,7	5,3	81,92	79,81	2,11	153	57,68	60,89	
	140	120	190	72,9	34,7	38,2	6,0	110,68	108,6	2,08	144	94,03	49,97	40
	180	125	200	81,1	38,5	42,6	5,0	78,62	76,35	2,27	150	77,76	57,75	20
	157	125	190	83,8	35,5	48,3	7,3	83,2	80,96	2,24	153	52,72	54,32	
	135	110	180	79,9	40,4	39,5	5,5	81,72	79,5	2,22	153	68,71	61,81	6
	140	120	190	78,4	41,4	37,0	5,4	84,12	82,08	2,24	144	71,93	59,62	12
	165	120	170	75,9	36,7	39,2	5,2	80,48	78,57	1,91	144	60,45	52,85	7,
	122	110	190	78,0	29,9	48,1	5,7	85,88	84,18	1,70	147	60,21	43,95	16,
	132	115	200	80,4	38,7	41,7	5,7	84,08	81,87	2,21	153			
	143	120	170	73,9	38,9	35,0	6,7	84,46	81,85	2,61	144	61,82	56,02	5,
	120	120	170	73,3	38,5	34,8	6,7	82,83	80,25	2,58	144	62,96	55,44	7,
	168	130	190				5,4	64,70			147	62,50		
	153	125	210				5,1	63,00			143	61,40		
	149	120	180				4,8	63,70			147	55,30		
	192	120	185	68,6			5,3	78,30			147	55,40		
	234	125	195	74,0			4,5	75,20			147	62,00		
	246	120	170	71,3			5,7	103,25			144	50,60		
	237	120	175	68,4			5,1	74,40			150	44,80		
	223	130	185	70,8			4,7	81,00			147	52,90		
0	175,13	121,52	186,74	76,11	37,47	40,48	5,64	80,60	81,23	2,21	146,82	60,17	54,79	15,
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	39,35,5	32,11	29,4,62	2,85	4,07	0,75	12,29	11,28	0,26	3,60	12,49	4,74	11,	

(1) : avant opération

TABLEAU XIX

COMPARAISON DES COMPARTIMENTS HYDROELECTROLYTIQUES : RATS NORMAUX ET DEFRENES (KRIEGER)

	ET	EEC	EIC	Kp	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na
n	39	7	7	10	39	7	7	10	39	7	
Poids	176,9	164,7	164,7	178,8	176,9	164,7	164,7	178,8	176,9	164,7	16
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	28,90	20,28	20,28	28,19	28,90	20,28	20,28	28,19	28,90	20,28	2
NORMAUX	71,47	32,16	41,07	5,58	71,41	68,95	1,9	141,9	49,45	45,59	
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	4,11	2,99	2,55	1,04	5,91	4,94	0,29	2,96	4,32	2,99	
n	20	15	15	23	23	15	15	23	23	14	
Poids	177,9	161,7	161,7	175,1	175,1	161,7	161,7	175,1	175,1	163,9	14
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	41,2	33,48	33,48	39,35	39,35	33,48	33,48	39,35	39,35	33,18	2
KRIEGER	76,1	37,47	40,48	5,6	80,6	81,23	2,21	146,8	60,2	54,79	1
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	4,62	2,85	4,07	0,75	12,29	11,28	0,26	3,60	12,49	4,74	1
t	3,3404	4,0105	0,3505	0,0625	3,9697	2,7350	2,5000	3,270	4,965	4,6605	2,
p	0,001	0,001			0,001	0,02	0,05	0,01	0,001	0,001	0

TABLEAU XVII

RATS DEFRENES (KRIEGER)

POIDS ET PRESSION ARTERIELLE

	POIDS		P . A .		DUREE D'EVOLUTION
	(1)	(2)	(1)	(2)	
KRIEGER n = 23	198,30	175,13	121,52	186,74	24 JOURS (21 à 28)
écart - type	37,21	39,35	5,32	11,29	

(1) = avant l'intervention

(2) = après l'intervention

que chez ceux-ci l'eau totale, l'eau extracellulaire, le sodium extracellulaire sont très significativement augmentés ($p < 0,001$).

Le potassium intracellulaire ($p < 0,02$), le potassium extracellulaire ($p < 0,05$), le potassium plasmatique ($p < 0,01$) et le sodium résiduel ($p < 0,02$) sont également augmentés. Les variations que nous avons ainsi mises en évidence chez le Rat défréné concernent surtout l'eau extracellulaire. Ces modifications sont donc plus importantes que celles notées dans l'hypertension rénale.

Ces animaux ont été étudiés 24 jours en moyenne après la défrénation (21 jours à 28 jours) (tableau XX).

b) Organes

Le sodium et le potassium des organes ont été étudiés chez 22 Rats défrénés (tableau XXI) et comparés aux 58 Rats normaux (tableau XXII). Cette comparaison montre une augmentation très significative du sodium dans le coeur et l'aorte, et du potassium dans le coeur, le foie et l'aorte. Les modifications que nous avons trouvées sont comparables à celles que E. DESAULLES (61,62) note chez le chien défréné au début de l'évolution de l'hypertension artérielle ; à ce stade, en effet, l'eau et le sodium extracellulaire, le potassium échangeable, et la concentration intracellulaire en potassium sont significativement augmentés ; par contre, chez le Chien défréné depuis plusieurs mois, c'est une diminution de l'eau extracellulaire aux dépens d'une expansion des liquides intracellulaires que l'on observe, en même temps qu'une diminution du sodium extracellulaire et du potassium intracellulaire.

TABLEAU XXI

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, LE REIN

ET L'AORTE (mEq/100 grammes de tissu)

CHEZ 22 RATS DEFRENES (KRIEGER)

PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTE					
a	K	Na	K	Na	K	Na	K	PLASMA Na	COEUR Na	COEUR K	FOIE K	REIN Na	
5,0	0,53	5,15	9,03	3,08	10,27	5,73	8,09	12,74	13,72	3,60	3,57	12,21	3,
5,6	0,49	6,40	9,19	3,57	9,57	8,88	7,09	12,26	13,71	4,35	4,09	13,01	4,
4,2	0,55	5,83	9,04	3,97	10,31	6,36	6,86	9,46	12,27	4,11	3,89	9,61	3,
5,0	0,63	6,15	9,07	3,06	9,14	6,68	8,29	10,76	12,41	3,68	3,58	10,10	4,
5,0	0,39	5,53	8,94	3,61	9,77	5,94	8,17	13,46	15,21	3,42	3,03	13,98	3,
3,4	0,63	5,21	8,93	3,13	9,57	6,50	7,04	12,20	14,50	3,99	4,57	11,93	3,
5,6	0,64	5,32	7,86	3,57	9,66	5,99	7,53	12,74	11,87	3,60	4,05	10,94	4,
4,1	0,60	5,16	8,84	2,96	9,96	5,04	6,65	9,91	12,16	5,69	5,63	10,72	5,
4,4	0,51	4,56	8,36	3,53	10,64	5,56	7,55	9,11	10,25	6,62	6,56	9,66	6,

4	0,65	4,95	8,31	3,67	9,81	6,91	7,21	9,19	9,59	4,52	4,58	8,65	4,4
7	0,69	4,78	10,03	4,15	11,31	7,09	8,84	12,45	13,65	6,00	5,97	12,49	5,8
3	0,53	4,47	8,84	3,78	10,08	6,24	7,77	11,85	9,94	5,90	5,34	11,45	5,2
4	0,60	5,28	10,83	3,75	10,00	6,16	8,14	12,32	13,65	7,16	6,98	12,88	5,9
0	0,51	4,73	8,49	5,04	8,27	7,21	6,73	11,25	10,57	4,95	4,56	10,12	4,4
3	0,73	4,40	8,67	3,55	10,25	5,78	7,97	10,96	11,46	4,72	4,83	11,13	4,6
3	0,55	6,10	9,07	3,42	9,52	6,48	8,41	11,82	13,61	8,31	7,67	11,63	5,0
4	0,54	5,39	9,38	3,74	10,56	6,97	7,52	11,41	12,77	5,39	5,30	11,55	4,9
4	0,52	5,83	8,17	3,90	9,80	7,06	7,61	12,56	14,23	8,16	7,31	14,02	7,7
7	0,57	6,41	9,31	4,03	9,51	6,69	8,32	11,84	13,69	6,47	5,75	12,53	6,2
3	0,57	6,01	8,57	3,44	10,80	5,58	7,83	10,94	12,42	6,01	6,30	11,38	6,0
4	0,67	6,29	9,68	3,82	9,60	5,95	7,95	10,16	13,69	7,56	6,73	11,58	4,9
4	0,67	5,56	9,08	3,34	9,49	6,39	7,87	11,72	15,67	6,52	6,17	13,46	6,2
74 + −	0,58 + −	5,43 + −	8,86 + −	3,64 + −	9,90 + −	6,41 + −	7,69 + −	12,41 + −	12,77 + −	5,39 + −	5,25 + −	11,59 + −	4,9 + −
54	0,08	0,63	1,03	0,44	0,63	0,79	0,61	1,25	1,70	1,68	1,55	1,51	1,4

TABLEAU XXII

RATS NORMAUX ET RATS HYPERTENDUS (KRIEGER)

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, LE REIN ET L'AORTE

	PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTES PLASMA	AORTES COEUR		AORTES FOIE	AORTES REIN		MOY. GEN
	Na	K	Na	K	Na	K	Na	K	Na	Na	K	K	Na	K	Na
	14,34	0,51	4,89	7,50	3,56	9,44	6,50	7,29	10,56	11,00	4,05	4,18	10,60	4,11	10,74
ORMAUX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
= 58	0,49	0,07	0,47	0,97	0,37	0,75	0,43	0,65	1,35	1,25	0,74	0,78	1,53	00,83	1,39
	14,74	0,58	5,43	8,86	3,64	9,90	6,41	7,69	12,41	12,77	5,39	5,25	11,59	4,95	12,46
EFRENES	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
= 22	0,54	0,08	0,63	1,03	0,44	0,63	0,79	0,61	1,25	1,70	1,68	1,55	1,51	1,45	1,94
t	3,278		4,385	5,595	0,878	2,805	0,671	2,561	5,652	5,181	5,057	4,179	2,500	3,056	4,445
p	<0,01		<0,001	<0,001		<0,01			<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,02	<0,01	<0,001

En ce qui concerne l'aorte, MARINI (161,162) chez le Rat ne trouve aucune modification des électrolytes alors qu'il note dans celle de Lapin ou de Chien une augmentation du sodium et une diminution du potassium. L'étude de l'artère fémorale du Chien défréné montre que ces anomalies se doublent d'une augmentation de collagène et d'une diminution de l'élastine. Pour MARINI ces anomalies augmenteraient la rigidité des artères et, partant, leur résistance. Elles sont absentes au niveau de l'artère pulmonaire : il n'y a pas d'hypertension dans la petite circulation.

CHAPITRE V

EFFETS DU FUROSEMIDE CHEZ LE RAT NORMAL

Nous avons mis au point une technique de détermination des compartiments hydriques et électrolytiques du Rat. Nous avons pu étudier ainsi un aspect fondamental de la physiopathologie des l'hypertension essentielle.

Notre technique nous a permis d'aborder un autre problème : celui des diurétiques. Il nous a paru intéressant, en effet, de vérifier les modifications de la répartition de l'eau et des électrolytes que doivent entraîner au niveau des tissus, les drogues salidiurétiques.

Nous avons traité 57 Rats normaux par le furosémide. Ce diurétique sulfamidé se caractérise par son action rapide et puissante. Il inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Hanlé et réduit ainsi son gradient de concentration au niveau de la médullaire rénale (HOOCKE, 129). FORMANECK et KENNER (78) ont administré ce diurétique au Rat par voie intrapéritonéale, l'effet maximal est obtenu pour des doses de 1,25 à 5 mg par kilo : à ces doses, l'excrétion sodique est environ 10 fois supérieure à celle des animaux témoins et l'excrétion du potassium, 5 fois.

La DL_{50} du furosémide est de 2g/kg par voie orale et de 800 mg/Kg par voie intraveineuse chez le Rat.

TECHNIQUE D'ETUDE

1) Le furosémide a été administré par voie intrapéritonéale à la très forte dose de 100 mg par kilo 2 fois par jour pendant 2 jours, à un groupe de 33 Rats.

28 Rats ont été sacrifiés 12 heures après la dernière injection. Le sodium et le potassium ont été déterminés dans le plasma, le coeur, le foie, le rein et l'aorte dans les conditions décrites au chapitre II.

Chez 5 Rats, une étude complète des compartiments a été réalisée avant le traitement, et au cours de celui-ci (série I).

2) 24 Rats ont reçu une dose biquotidienne de 5 mg par kilo de furosémide par voie intrapéritonéale pendant 11 à 35 jours.

a - chez tous ces animaux, le sodium et le potassium échangeables, et, dans la plupart des cas, l'eau totale, ont été mesurés avant le traitement.

b - chez 11 de ces animaux, les déterminations ont été répétées après 11 jours de traitement (série II)

c - chez les 13 autres Rats, les compartiments ont été mesurés après 21 jours d'administration (série III) ; chez 4 animaux de ce groupe, le furosémide a été administré au total pendant 35 jours et un nouveau contrôle a été réalisé le lendemain de la dernière injection ; ces 4 animaux ont été contrôlés une dernière fois 15 jours après l'arrêt du traitement (série III).

Un délai de 3 semaines entre 2 déterminations successives a été respecté là où celles-ci comportaient l'étude de l'eau totale ; le délai a été au minimum de 12 jours là où les estimations n'ont porté que sur les électrolytes échangeables.

RESULTATS

1) Effets du furosémide à la dose de 100 mg par kilo poids

a) Compartiments

BLEAU XXIII

a) avant furosémide (étude 1)
a') avant furosémide (début du traitement)
b) après furosémide (étude 2 - fin du traitement)

EFFETS DU FUROSEMIDE

SERIE I : 2 x 100 mg/kg/jour/2 jours

	POIDS	ET	EEC	EIC	Kp	KE	KIC	KEC	Nap	NaE	NaEC	Na Rés
a	140	69,3	28,9	40,4	6,9	74,8	72,8	2,0	139	50,8	40,2	10,6
a'	217	66,9	26,8	40,1	4,9	68,3	67,0	1,3	135	41,6	36,2	5,6
b	187											
a	165	75,0	32,4	42,6	4,2	70,7	69,3	1,4	142	48,7	46,0	2,7
a'	225	70,6	28,7	41,9	4,7	65,3	64,0	1,3	138	44,8	39,6	5,2
b	185											
a	185	72,3	30,6	41,7	5,5	67,6	66,0	1,6	141	45,0	49,1	1,9
a'	237	68,3	26,9	41,4	4,3	63,2	62,0	1,2	135	42,3	36,3	6,0
b	204											
a	172	68,1	32,5	35,6	6,5	79,3	77,2	2,1	147	52,0	47,8	4,2
a'	222	64,8	28,8	35,0	4,5	66,8	65,5	1,3	132	48,0	38,0	10,0
b	192											
a	193	74,9	31,9	43,0	6,9	71,2	69,0	2,2	147	49,0	46,8	2,2
a'	245	70,2	28,2	42,0	4,6	67,5	66,2	1,3	141	46,8	39,8	7,0
b	209											
a	171 + - 20,5	71,9 + - 3,16	31,3 + - 1,52	40,7 + - 2,99	6,0 + - 1,58	72,72 + - 4,48	70,86 + - 4,29	1,86 + - 0,34	143,2 + - 3,63	49,1 + -- 2,66	46,0 + - 3,43	4,3 + -- 3,62
a'	229,0 + - 11,5	68,2 + -	27,9 + -	40,1 + -	4,6 + -	66,2 + -	64,9 + -	1,28 + -	136,2 + -	44,7 + -	38,0 + -	6,7 + -
b	195,4 + - 10,6	2,40	0,97	2,94	0,22	2,01	3,92	0,04	3,42	2,76	2,98	4,03
t	2,3641	2,085	4,2163	0,3208	1,9718	2,9772	2,2923	3,7908	31390	25671	39400	0,9909
p	<0,05		<0,01			<0,02		<0,01	<0,02		<0,01	

Nous avons comparé chez chaque animal les compartiments avant et après administration du furosémide à la dose de 100 mg/Kg 2 fois par jour, pendant 2 jours (tableau XXIII). Nous notons une importante chute de poids qui passe de 229,0 $\pm$ 11,5 à 195,4 $\pm$ 10,6 grammes.

Cette perte pondérale s'explique pour l'essentiel par une réduction des liquides extracellulaires ($p < 0,01$) qui s'accompagne d'une diminution du potassium échangeable ($p < 0,02$) du sodium plasmatique ($p < 0,02$) et du sodium extracellulaire.

b) Organes

le sodium et le potassium du coeur, du foie, du rein et de l'aorte des animaux traités ont été comparés à ceux des 58 rats non traités qui ont fait l'objet d'une étude analogue (tableaux XXIV et XXV).

Les effets diurétiques au niveau des tissus sont très différents de ceux que nous avons observés dans les compartiments liquidiens : augmentation significative du potassium dans le rein et l'aorte ($p < 0,02$ et $0,01$), augmentation du sodium dans le coeur ($p < 0,05$) diminution très significative du sodium dans le rein. Cette étude montre que l'effet immédiat d'une très forte dose de furosémide se traduit non seulement par une réduction des liquides extracellulaires, du potassium intracellulaire et du sodium extracellulaire, mais également par une modification de la répartition des électrolytes tissulaires ; ces bouleversements ne sont pas les mêmes dans tous les tissus ; l'augmentation du potassium du coeur, du rein, de l'aorte allant de pair avec une diminution de la masse globale du potassium intracellulaire implique forcément une déperdition importante du potassium au niveau d'autres tissus.

TABLEAU XXIV

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, LE REIN

ET L'AORTE (mEq/100 grammes de tissu)

CHEZ 28 RATS TRAITES PAR LE FUROSEMIDE (100 mg/kg 2xj pendant 2 jours)

PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTE					
								PLASMA	COEUR		FOIE		REIN
Na	K	Na	K	Na	K	Na	K	Na	Na	K	K	Na	
5,0	0,50	5,17	8,04	3,06	10,18	4,70	8,23	12,64	13,72	5,62	5,75	12,80	5
+,1	0,50	5,30	7,70	3,39	9,06	5,04	8,52	8,82	9,91	4,70	4,60	10,15	4
+,4	0,47	4,73	8,18	3,19	9,33	5,20	8,32	10,77	11,06	5,50	5,32	9,90	5
+,4	0,34	5,33	7,66	3,64	9,32	4,89	7,79	8,10	8,47	5,08	5,19	10,87	5
4,1	0,50	5,14	7,64	3,50	9,17	5,57	7,43	10,06	10,19	4,65	4,65	9,37	4
4,1	0,37	5,30	7,50	3,27	9,50	4,77	8,93	11,51	13,67	5,61	6,10	12,99	5
5,0	0,48	4,88	8,09	3,56	9,51	5,32	8,58	11,64	12,37	3,20	3,20	13,17	3
4,4	0,44	4,55	7,80	3,64	9,51	5,86	8,00	12,25	13,56	3,28	3,68	12,57	3
3,2	0,52	4,96	8,58	3,32	9,84	5,05	7,95	9,49	12,86	3,81	3,58	11,90	3
3,8	0,48	5,39	8,79	3,48	9,67	5,23	8,73	10,18	13,92	3,93	3,62	12,49	3
5,0	0,44	4,74	7,90	3,60	9,58	4,90	8,14	13,90	11,29	3,94	3,19	9,31	3
4,5	0,51	4,57	7,59	3,54	8,93	4,63	7,48	10,14	11,28	4,07	4,25	9,87	4
4,5	0,53	4,56	8,10	3,03	10,04	5,66	8,30	9,82	10,43	5,17	5,29	14,52	5

4,7	0,60	5,82	8,23	3,35	9,69	5,02	7,70	9,55	10,37	5,40	5,31	10,28		
4,5	0,48	5,76	7,53	3,74	9,28	4,83	7,72	9,89	8,98	5,45	5,25	8,92		
3,2	0,45	5,15	8,14	3,46	9,74	4,47	7,74	10,32	11,51	5,05	4,78	10,81		
5,0	0,42	5,12	8,11	3,10	10,10	5,45	8,39	9,55	10,03	5,28	5,31	9,65		
4,7	0,46	4,79	8,08	3,96	10,19	5,12	7,89	13,90	12,46	4,60	4,54	13,20		
4,4	0,47	5,56	7,85	3,32	9,40	5,77	8,11	11,78	12,99	3,92	3,91	11,92		
3,5	0,47	4,04	8,97	3,42	8,67	4,30	8,60	10,05	11,19	6,25	4,38	10,05		
3,5	0,50	4,72	7,36	3,95	9,79	4,86	8,58	9,13	11,51	3,16	3,40	10,31		
4,3	0,47	5,40	7,76	3,61	9,11	5,15	7,77	10,76	12,77	4,13	4,24	14,42		
4,4	0,46	5,24	8,42	3,67	8,51	5,72	7,85	8,15	9,53	5,89	5,71	10,01		
4,4	0,43	5,10	7,17	3,20	9,24	4,93	7,98	8,94	10,06	4,37	4,38	9,99		
5,5	0,47	5,31	7,69	3,17	9,06	4,61	7,76	9,54	10,43	4,82	4,37	10,76		
3,7	0,53	5,58	8,18	3,22	9,98	4,69	7,93	11,45	14,02	4,98	4,57	11,09		
5,3	0,43	5,82	8,30	3,90	10,21	5,37	7,95	10,90	12,66	4,74	5,13	12,51		
3,2	0,35	5,40	7,37	3,47	9,07	5,62	7,49	8,32	10,57	4,42	4,53	11,07		
4,25	0,47	5,12	7,95	3,46	9,45	5,28	8,09	9,97	11,29	4,97	4,90	10,98		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
0,68	0,04	0,42	0,18	0,25	0,23	0,74	0,48	1,90	1,07	0,74	0,86	1,20		

BLEAU XXV

RATS NORMAUX ET RATS TRAITES AU FUROSEMIDE (100 mg/kg, 2 x j pendant 2 jours)

SODIUM ET POTASSIUM DANS LE PLASMA, LE COEUR, LE FOIE, le REIN ET L'AORTE (mEq/100 g)

	PLASMA		COEUR		FOIE		REIN		AORTES							
	Na	K	Na	K	Na	K	Na	K	PLASMA Na	COEUR Na	COEUR K	FOIE K	REIN Na	REIN K	MOY. GEN. Na	MOY. GEN. K
	14,34	0,51	4,89	7,50	3,56	9,44	6,50	7,29	10,56	11,00	4,05	4,18	10,60	4,11	10,74	4,0
ORMAUX	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
= 58	0,49	0,07	0,47	0,97	0,37	0,75	0,43	0,65	1,35	1,25	0,74	0,78	1,53	0,83	1,39	0,7
	14,25	0,47	5,12	7,95	3,46	9,45	5,28	8,09	9,97	11,29	4,97	4,90	10,98	4,92	11,00	4,8
	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −	+ −
	0,68	0,04	0,42	0,L8	0,25	0,23	0,74	0,48	1,90	1,07	0,74	0,86	1,20	0,73	1,46	0,9
t	0,701	2,797	2,201	2,428	1,293	0,068	9,6595	5,789	1,656	1,054	5,402	3,879	1,153	4,404	0,799	3,88
p		⩽0,01	⩽0,05	⩽0,02			⩽0,001	⩽0,001			⩽0,001	⩽0,001		⩽0,001		⩽0,00

2) Effets du furosémide à la dose de 5 mg par kilo poids.

Nous avons comparé comme précédemment les compartiments en cours ou en fin de traitement aux compartiments des mêmes animaux avant traitement.

a - Après 11 jours de traitement (série II - tableau XXVI) c'est une augmentation des électrolytes échangeables et de l'eau totale que nous mettons en évidence ; seules les variations du sodium échangeable ($p < 0,001$) et de l'eau totale ($p < 0,02$) sont statistiquement significatives.

b - Tout au contraire, chez les animaux traités pendant 21 jours, nous notons une diminution significative du sodium échangeable ($p < 0,05$) : le potassium échangeable et l'eau totale ne sont pas modifiés par rapport aux valeurs obtenues avant traitement (série III - tableau XXVII).

c - Le tableau XXVIII montre les compartiments des 4 Rats chez lesquels le traitement a été poursuivi pendant 35 jours et que nous avons étudiés en outre 15 jours après que l'administration du furosémide ait été arrêtée. On note qu'après 35 jours de traitement, ces animaux ont perdu 7,5 % de leur poids ; par contre, ni les modifications du sodium échangeable, ni celles du potassium échangeable, ne sont significatives. 15 jours après l'arrêt du traitement, ces animaux ont un poids qui est de 25 % supérieur à celui qu'ils avaient initialement ; les valeurs des électrolytes échangeables ne sont pas statistiquement différentes des valeurs avant traitement.

L'administration prolongée de furosémide à des doses qui entraînent un effet diurétique maximal provoque donc après 11 jours de traitement une augmentation paradoxale des électrolytes échangeables et de l'eau totale ; après 21 jours de traitement les modifications tendent à s'inverser

BLEAU XXVI

EFFETS DU FUROSEMIDE

(sodium échangeable (NaR) mEq/Kg
(potassium échangeable (KE)
(eau totale (ET) % du poids

a) avant furosémide
b) après furosémide
c) % de variation

SERIE II : 11 JOURS DE TRAITEMENT

	POIDS			NaE			KE			ET		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
= 11	261	238	- 8,8	54,1	59,1	+ 9,2	75,2	78,4	+ 4,2	67,7	70,0	+
	302	305	+ 1,0	48,7	49,1	+ 0,8	78,8	88,5	+ 12,3	61,1	66,6	+
	248	227	- 8,5	45,9	53,4	+ 16,3	68,7	71,4	+ 3,9	58,0	66,0	+
	287	296	+ 3,1	51,1	56,8	+ 11,1	80,7	78,3	- 3,0	62,5	68,7	+
	249	247	- 0,8	49,9	50,4	+ 1,0	62,7	69,9	+ 11,4	62,6	69,8	+
	258	239	- 7,4	45,7	55,7	+ 21,9	83,1	90,6	+ 8,9			
	262	260	- 0,8	48,1	49,8	+ 3,5	79,8	114,2	+ 4,31			
	298	304	+ 2,0	44,0	59,4	+ 35,0	82,7	107,1	+ 29,5			
	274	250	- 8,8	46,1	63,5	+ 37,7	88,7	101,0	+ 13,9			
	264	251	- 4,9	45,5	53,0	+ 16,4	108,9	109,9	+ 0,9			
	291	280	- 3,8	49,2	54,8	+ 11,3	83,3	91;3	+ 9,6			
ennes	272 + − 19,37	263 + − 28,10	- 3,4	48,02 + − 2,96	55,0 + − 4,49	+ 11,4	81,14 + − 11,73	90,96 + − 15,52	+ 12,1	62,38 + − 3,51	68,2 + − 1,83	+
t				4,335			1,6742			3,277		
p				<0,001						<0,02		

ABLEAU XXVII

SERIE III : 21 JOURS DE TRAITEMENT

	POIDS			NaE			KE			ET		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
13	270	242	- 10,4	55,4	55,7	+ 0,5	75,8	70,4	- 7,2	76,0	83,2	+ 9
	214	216	+ 0,9	48,6	43,7	- 10,1	66,4	69,7	+ 4,9	66,0	78,4	+ I
	247	260	+ 5,2	49,9	42,0	- 15,9	62,3	68,9	+ 10,5	69,0	80,5	+ I
	238	235	- 1,3	52,7	37,9	- 18,1	68,4	76,5	+ 11,8	74,0	82,8	+ I
	242	248	+ 2,4	40,6	30,8	- 24,2	59,9	78,0	+ 30,2	71,0	81,6	+ I
	281	280	- 0,4	65,8	44,6	- 32,3	88,1	55,3	- 37,3			
	219	223	+ 1,8	54,5	42,8	- 21,5	73,9	53,4	- 27,8			
	189	185	- 12,2	64,0	61,2	- 4,4	78,1	84,2	+ 7,8			
	274	237	- 13,6	37,4	49,7	+ 32,8	66,5	65,5	- 1,6			
	303	291	- 4,0	49,4	44,0	- 10,9	65,4	63,4	- 3,1	71,0	68,3	-
	325	318	- 2,2	50,8	49,4	- 2,9	62,0	59,7	- 3,7	65,8	64,0	-
	280	251	- 10,4	68,1	42,2	- 38,1	73,9	56,7	- 23,9	77,4	75,4	-
	275	261	- 5,6	52,7	43,7	- 17,1	60,7	52,3	- 13,9	72,5	64,0	-
ennes	258 + - 37,87	250 + - 34,15	- 3,8	53,07 + - 8,97	45,21 + - 7,62	- 14,9	69,34 + - 8,23	65,69 + - 10,08	- 5,3	71,4 + - 5,68	75,3 + - 7,45	+
t				2,4082			1,0946			1,2500		
p				0,05								

ABLEAU XXVIII

a) avant traitement
b) 35 jours de traitement
c) % de variation
d) 15 jours après l'arrêt du traitement
e) % de variation

SERIE III' : 35 jours de traitement
--------- et 15 jours après l'arrêt du traitement

	POIDS					NaE					KE				
4	a	b	c	d	e	a	b	c	d	e	a	b	c	d	e
	281	285	+ 1,4	345	+ 22,7	65,8	47,8	- 27,4	43,2	-34,4	88,1	37,7	- 57,3	69,4	-
	219	219	0	269	+ 22,8	54,5	50,2	- 7,9			73,9	68,8	- 7,0	70,3	-
	189	185	- 2,2	217	+ 14,8	64,0	56,2	- 12,2	48,0	-25,0	78,1	65,9	- 15,7	69,6	-
	274	204	- 25,6	275	+ 0,3	37,4	53,9	+ 44,1	48,2	+28,8	66,5	76,1	+ 14,4	75,1	+
	241	223		301		55,4	52,0		46,5		76,7	62,1		71,3	
ennes	+	+	- 7,5	+	+ 24,8	+	+	- 7,0	+	- 6,1	+	+	- 19,1	+	-
	-	-		-		-	-		-		-	-		-	
	44,25	43,45		69,0		12,95	3,75		2,83		9,01	16,83		2,35	
t =							0,503		1,340			1,529		1,159	

et une diminution significative du sodium échangeable peut être mise en évidence. Chez les quelques animaux qui ont reçu du furosémide pendant 35 jours nous ne notons plus aucune modification des électrolytes échangeables.

COMMENTAIRES

De multiples travaux ont été consacrés aux modalités et au mécanisme d'action des diurétiques au niveau du rein, aux modifications des électrolytes plasmatiques qu'ils entraînent voire à leurs effets sur l'équilibre acido-basique. Par contre, le retentissement de l'effet salidiurétique au niveau des compartiments et des tissus a été peu étudié. Pour ce qui concerne plus particulièrement le furosémide, nous n'avons trouvé dans la littérature aucune référence se rapportant à un travail de ce type.

1) Chez l'Homme normal, FREIS (84) observe une diminution pondérale et une réduction de la volémie sous l'effet des thiazidiques. Cez le Rat normal, l'hydrochlorothiazide diminue les volumes extracellulaires ainsi que le sodium et le potassium échangeables ; les pertes sodiques se feraient en partie aux dépens des cellules (FRIEDMAN, NAKASHIMA et FRIEDMAN, 91). A l'opposé TOBIAN (232) note une augmentation du sodium et une diminution du potassium intracellulaires dans le muscle strié du Rat normal traité pendant 9 semaines par le chlorothiazide ; les électrolytes ne sont pas modifiés dans le coeur, le rein, les artères mésentériques ou l'aorte. Les effets du chlorothiazide ont également été étudiés chez le Rat par GROLLMAN et DAHR (108). Le diurétique a été administré pendant 2 et 10 semaines ; les électrolytes ne sont pas modifiés dans l'aorte et dans le coeur ; des variations significatives ont été observées dans d'autres tissus : augmentation du sodium dans le cerveau du Rat traité pendant 2 semaines, diminution du chlore, du sodium et du potassium dans l'intestin et dans la peau, diminution du potassium, et augmentation du sodium dans le pancréas, que l'animal ait reçu le produit pendant 2 ou 10 semaines.

GESSLER administre de la chlorthalidone pendant 3 semaines à des Rats normaux ; il trouve une diminution du potassium dans le muscle strié, une augmentation du sodium dans le muscle, le foie et le rein (98, 251).

Par contre, TALSO (224), administrant de l'hydrochlorothiazide, de la chlorthalidone ou du polythiazide durant 4 semaines ne note aucune modification des électrolytes tissulaires.

Telles sont les quelques données de la littérature concernant les effets des diurétiques chez l'Homme ou l'animal normal.

Les conditions expérimentales réalisées sont très variables et très différentes des nôtres : les résultats obtenus par les auteurs peuvent difficilement être comparés à ceux que nous avons observés. Les effets immédiats du furosémide à la très forte dose de 100 mg par kilo sur le volume extracellulaire et les électrolytes échangeables sont toutefois analogues à ceux qu'obtient FRIEDMAN (88,91) avec l'hydrochlorothiazide administré au Rat normal par voie orale à la dose de 20 mg/kg ; ces effets se doublent d'une augmentation du potassium dans le rein et l'aorte qu'aucun auteur n'a signalée. En ce qui concerne les effets des diurétiques administrés d'une manière prolongée, nous n'avons trouvé aucune publication qui fasse mention de l'augmentation transitoire des compartiments que nous avons mise en évidence.

2) Les recherches consacrées aux effets des diurétiques sur les compartiments hydriques et électrolytiques en pathologie humaine ou expérimentale, ne sont guère plus nombreuses.

Un seul domaine a suscité quelque intérêt : l'hypertension artérielle. Il ne fait guère de doute que l'effet hypotenseur des diurétiques est lié à la déplétion en eau et en sel qu'ils entraînent ; le mécanisme précis de leur action demeure cependant inconnu.

Les travaux de FREIS (83-87), CONWAY (41,42) GIFFORD (99), ALEKSANDROW (4) ont démontré que les diurétiques provoquent dans un premier temps, une réduction des espaces extracellulaires et de la volémie, et une diminution du débit cardiaque chez l'hypertendu. Si l'on corrige alors l'hypovolémie par une perfusion de dextran ou par une surcharge de sel, la tension artérielle s'élève à nouveau (FREIS, 84 - WINER, 249).

Il est donc vraisemblable que l'hypovolémie rende compte de l'effet hypotenseur initial.

Mais si l'on prolonge le traitement salidiurétique, les modifications des volumes extracellulaires s'effacent progressivement, et l'équilibre sodique tend à se rétablir : la tension artérielle reste cependant diminuée. Ces modifications des compartiments extracellulaires sont analogues à celles que les diurétiques provoquent chez le sujet normal (FREIS, 84) : les diurétiques n'ont cependant pas d'effet hypotenseur chez le sujet non hypertendu.

Les effets transitoires des diurétiques sur la volémie ne suffisent donc pas à expliquer le mécanisme de leur action hypotensive, et, en particulier, leur efficacité prolongée dans le traitement de l'hypertension.

Pour TOBIAN (228, 232), les diurétiques diminueraient les volumes intracellulaires à l'heure où les volumes extracellulaires ne sont plus modifiés : la déplétion des liquides cellulaires réduirait la résistance artériolaire.

En ce qui concerne les électrolytes de la paroi artérielle, le sodium ne serait pas davantage modifié chez l'animal rendu hypertendu par la DOCA (DANIEL, 54, 55) que chez l'animal normal -(TOBIAN, 228, 232) ; par contre pour FRIEDMAN, (91) l'hydrochlorothiazide diminuerait le sodium intracellulaire chez l'animal hypertendu comme chez l'animal non hypertendu. L'augmentation du rapport $\frac{NaE}{NaI}$ diminuerait la réactivité vasculaire aux catécholamines

et à l'angiotensine (FEISAL, 74 - PREZIOSI, 190 - GILLENWATER, 100). Selon FREIS (83) les diurétiques modifieraient également la sensibilité à la noradrénaline chez le sujet normotendu ; la réponse aux agents vaso dépresseurs (les ganlioplégiques ou les sympathoplégiques, par exemple), est augmentée. Pour FREIS ce qui distingue toutefois la réponse aux diurétiques chez le sujet normal et chez l'hypertendu, c'est que chez celui-ci la thérapeutique salidiurétique normalise la réactivité vasculaire à des facteurs presseurs anormaux.

CONCLUSIONS

Ce travail est consacré à l'étude des compartiments hydriques et électrolytiques du Rat rendu hypertendu :

- par une sténose des deux artères rénales, selon une technique analogue à celle que Goldblatt employa en 1934 chez le chien.

C'est dans les hypertensions rénales que l'intérêt d'une telle étude est le plus évident : l'hypertension rénale est liée à une libération d'un enzyme, la rénine, dont la production dépend étroitement de la charge en eau et en électrolytes de l'organisme : la rénine par l'intermédiaire de l'angiotensine contrôle la sécrétion d'aldostérone et par conséquent l'élimination du sodium et du potassium.

- par défrénation, selon la technique de Krieger : L'intérêt est ici tout différent : l'hypertension neurogène, par défrénation ne met en jeu au départ aucun déséquilibre hydroélectrolytique : une telle hypertension s'accompagne-t-elle néanmoins d'une répartition anormale de l'eau, du sodium et du potassium ? Ce problème n'avait pas été étudié.

Notre travail impliquait un préalable méthodologique : aucune technique permettant la détermination simultanée des espaces hydriques et electrolytiques du Rat n'avait été décrite.C'est une telle méthode que nous avons mise au point : le sodium échangeable est mesuré par le ^{24}Na, le potassium échangeable par le ^{42}K, l'eau totale par l'eau tritiée, l'eau extracellulaire par le ^{36}Cl : et ces quatre paramètres permettent de calculer aisément les parts respectives des électrolytes et de l'eau intra- et extracellulaires. Nous avons pris

soin de vérifier la réalité de l'équilibre isotopique en comparant les activités spécifiques de différents tissus à celles des urines ou du plasma. L'équilibre est atteint après la 24e heure en ce qui concerne le ^{24}Na et dès la 24e heure pour ce qui est du ^{42}K ; l'équilibre de l'eau tritiée est réalisé dès la 3ème heure qui suit l'injection. Nous avons déterminé la demi-vie biologique de l'eau tritiée et du chlore, élément dont la période radioactive est très longue : notre méthode permet de répéter les contrôles toutes les trois semaines.

L'étude des compartiments hydroélectrolytiques a été complétée par celle des concentrations du sodium et du potassium dans différents tissus ; les électrolytes de l'aorte ont été déterminés à l'aide d'une technique utilisant les radioisotopes.

La répartition de l'eau et des électrolytes a été étudiée chez 165 Rats normaux. Notre étude montre que les compartiments varient peu en fonction du poids des animaux. Nos résultats sont comparables à ceux que l'on trouve dans la littérature en ce qui concerne l'eau totale et les électrolytes échangeables ; pour l'eau extracellulaire nos valeurs sont légèrement plus élevées que celles données par d'autres auteurs qui ont utilisé il est vrai d'autres traceurs ; le ^{36}Cl que nous avons choisi surestime l'espace extracellulaire d'environ 15 % ; il diffuse en partie dans les cellules. Notre méthode de détermination des électrolytes de la paroi aortique nous donne des valeurs superposables à celles obtenues par d'autres méthodes.

Chez les 45 Rats rendus hypertendus par sténose des deux artères rénales, nous notons à la 3e semaine qui suit l'intervention une expansion des liquides extracellulaires qui va de pair avec une augmentation du sodium extracellulaire ; il existe parallèlement une augmentation statistiquement significative du sodium dans le coeur, le foie, le rein et l'aorte, du potassium dans le coeur

et le foie. Nos données concernant les compartiments confirment d'autres travaux ; pour ce qui est des tissus l'augmentation du sodium est une donnée classique ; la plupart des auteurs trouvent par contre une diminution du potassium tissulaire.

Dans l'hypertension neurogène par défrénation (45 animaux) nous avons noté des variations des espaces hydroélectrolytiques beaucoup plus considérables que dans l'hypertension rénale ; à l'augmentation de l'eau et du sodium extracellulaires, s'ajoute ici un accroissement du potassium cellulaire ; dans les organes nous notons une augmentation du sodium dans le coeur et l'aorte, du potassium dans le coeur, le foie et l'aorte. Les variations des compartiments que nous mettons en évidence chez le Rat défréné depuis trois semaines sont analogues à celles que l'on note chez le Chien défréné au début de l'évolution de l'hypertension artérielle.

Les variations des compartiments hydroélectrolytiques que nous mettons en évidence chez le rat rendu hypertendu par sténose des artères rénales pourraient s'expliquer partiellement par l'effet des facteurs humoraux mis en jeu par l'ischémie rénale (action tubulaire de l'angiotensine, hypersécrétion d'aldostérone) : ces facteurs ne sauraient être en cause dans l'hypertension par défrénation.

Nous avons complété notre travail par l'étude des effets d'un diurétique, le furosémide, chez le rat normal (57 rats). Le Furosémide a été administré à 33 animaux à la très forte dose de 100 mg/kg matin et soir pendant deux jours. L'étude des compartiments montre là une réduction des liquides extracellulaires, du potassium échangeable et du sodium extracellulaire ; par contre, on note une augmentation significative du potassium dans le rein et l'aorte et du sodium dans le coeur.

L'administration prolongée du furosémide à la dose de 10 mg par Kg/jour (24 Rats) provoque après 11 jours de traitement une augmentation paradoxale des électrolytes échangeables et de l'eau totale ; ces modifications s'effacent après 20 jours d'administration du diurétique.

L'effet au long cours d'un salidiurétique sur les compartiments hydroélectrolytiques n'avait jamais été analysé.

B I B L I O G R A P H I E

1. ACHARD C.
Traité de Physiologie normale et pathologique
t VII : Sang et lymphe - réactions d'immunité.
2ème édition - 731 p - Paris, Masson, 1934

2. ADDANKI S., CAHILL F.D. et SOTOS J.F.
A method for the determination of extracellular space with 3 H inulin.
Clin. Chem., 1967, 13 : 953-957

3. ADDANKI S., PRIHAR S.S., CAHIL F.D. et SOTOS J.P.
In vivo determination of intracellular hydrogen ion concentration of whole body and various rat tissues.
J. Pediat., 1966, 68 : 848

4. ALEKSANDROW D., WYSZACKA W. et FAJEWSKI J.
Studies on mechanisms of hypotensive action of chlorothiazide.
New Engl. J. Med., 1959, 260 : 51

5. ALLEN F.M. et SHERILL J.W.
Treatment of arterial hypertension.
J. Metabolic. Research., 1922, 2 : 429-545

6. AMBARD L. et BEAUJARD E.
Causes de l'hypertension artérielle.
Arch. Gén Méd., 1904, 1 : 520

7. AMBARD L. et BEAUJARD E.
La rétention chlorurée sèche
Sem. Méd., 1905, 25 : 133

8. ANBAR M. et LEWITUS Z.
Rate of body-water distribution studied with triple labelled water.
Nature (London)., 1958, 181 : 344

9. AXELSSON J. et BULBRING E.
Some means of abolishing the tension response in smooth muscle during continued electrical activity at the cell membrane.
J. Physiol. (London)., 1959, 149 : 50

10. BACQ Z.M. et MONNIER A.M.
Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du système nerveux autonome. XV variations de la polarisation des muscles lisses sous l'influence du système nerveux autonome et de ses mimétiques.
Arch. Int. Physiol., 1935, 40 : 467-484

11. BARATT T.H. et WALSER M.
Extracellular fluid in individual tissues and in whole animals : the distribution of radiosulfate and radiobromide.
J. Clin. Invest., 1969, 48 : 56-66

12. BARR L. et MALVIN R.L.
Estimation of extracellular spades of smooth muscle using different siezed molecules.
Amer. J. Physiol., 1965, 208 : 1042-1045

13. BAUER G.C.H.
Metabolism of bone sodium in rats investigated with ^{22}Na.
Acta Physiol. Scand., 1954, 31 : 334 - 350

14. BERGER E.Y.
Estimation of intracellular water in man.
Amer. J. Physiol., 1950, 162 : 318 - 325

15. BERNARD C.
Leçons sur les propriétés physiologiques et les propriétés pathologiques des liquides de l'organisme.
Volume 1 : XVI et 524 p. - Volume 2 : 476 p.
J.B. BAILLERE - Paris - 1859

16. BERSON S.A. et YALOW R.S.
Critique of extracellular space measurements with small ions ; Na^{24} and Br^{82} spaces.
Science, 1955, 121 : 34-36

17. BICHAT X.
Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine.
Paris, BROSSON, GABON et Cie éd. - 1801

18. BLACKETT R.B., PICKERING G.W. et WILSON G.M.
The effects of prolonged infusions of noradrenaline and adrenaline on the arterial pressure of the rabbit.
Clin. Sci., 1950, 9 : 247-257

19. BOHR D.F.
Conference on electrolyte and adrenal factors in human and experimental renal hypertension.
Circulation, 1958, 17 : 771-781

20. BOHR D.F.
Electrolytes and smooth muscle contraction.
Pharmacol. Rev., 1964, 16 : 85-127

21. BOHR D.F., BRODIE D.C. et CHEU D.H.
Effect of electrolytes on arterial muscle contraction.
Circulation, 1958, 17 : 746-749

22. BOHR D.F. et GOULET P.I.
A direct recording of tension from isolated arteriolar smooth muscle.
Physiologist., 1960, 3 : 25

23. BOURDILLON J. et LAVIETES P.H.
Observations on fate on sodium sulfate injected intravenously in man.
J. Clin. Invest., 1936, 15 : 301-311

24. BRAUN-MENENDEZ E.
Blood volume and extracellular fluid volume in experimental hypertension.
pp 98-115 in Hypertension : a symposium edited by Bell, E.T. - Univ. Minneapolis Press - Minneapolis, 1951.

25. BRAUN-MENENDEZ E.
Water and electrolytes in experimental hypertension.
p 238 in "Hypertension" Humoral and neurogenic factors. Ciba Foundation. Symposium - Londres - G et A Churchill - 1954

26. BRIOT C. et BAILLET J.
Anomalies électrolytiques des parois vasculaires et hypertension expérimentale chez le Rat.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol., 1936, 8 : 165-170

27. BURCH G.E., ROY C.T. et THREEFOOT S.A.
Estimation of time of equilibrium of distribution of long-life radiochloride and radiosodium in man with and without chronic congestive heart failure.
Acta. Med. Scand., 1952, Suppl. 266 : 329-341

28. BURNSTOCK G. et PROSSER C.E.
Conduction in smooth muscles : comparative electrical properties.
Amer. J. Physiol., 1960, 199 : 533-559

29. CARDOZZO R.H. et EDELMAN I.S.
The volume of distribution of sodium thiosulfate as a measurement of the extracellular fluid space.
J. Clin. Invest., 1952, 31 : 280-290

30. CERF J.A.
L'action physiologique et pharmacologique des ions alcalino-terreux sur les fibres nerveuses.
in : Handbuch der experimentellen Pharmacologie, 1963, 17 Ions alcalino-terreux, 1 : 164-274

31. CHAPPEL C.I., CAHILL J., RORA G. et GRANT G.A..
Reversal of adrenal regeneration hypertension by amphenone.
Endocrinology, 1958, 62 : 30-40

32. CHEEK D.B. et WEST C.D.
An approval of methods of tissue chloride analysis. The total carcass chloride, exchangeable chloride, potassium and water of the rat.
J. Clin. Invest., 1955, 34 : 1744-1755

33. CHEEK D.B., WEST C.D. et GOLDEN C.C.
Distribution of sodium and chloride in the extracellular fluid volume in the rat.
J. Clin. Invest., 1957, 36 n° 2 : 340-351

34. CHESLEY L.C. et LENOBEL A.
An evaluation of the single injection thiosulfate method for the measurement of extracellular water.
J. Clin. Invest., 1957, 36 : 327-334

35. CIER J.F.
Les perturbations de l'équilibre ionique dans l'hypertension artérielle expérimentale.
Act. Physiol. Pathol., 1968, 2e série Masson : 57-80

36. CIER J.F., BESSON J. et CHAMBON R.
La pénétration intracellulaire du sodium dans l'hypertension expérimentale par surcharge du régime en chlorure de sodium chez le rat.
C.R. Soc. Biol., 1959, 153 : 1392-1395

37. CIER J.F., CHAMBON R. et RIGAUD P.
La pénétration intracellulaire du sodium dans l'hypertension à la DOCA chez le Rat.
C.R. Soc. Biol., 1959, 153 : 1392-1395

38. CIER J.F., CIER A. et KLEPPING J.
La répartition intra et extracellulaire des ions Na^+ et K^+ chez le Rat.
C.R. Soc. Biol., 1958, 152 : 1138-1140

39. CIER J.F. et FROMENT A.
Le sodium dans les hypertensions expérimentales.
Pathologie Biologie, 1965, 13 n° 21-22 : 1052-1062

40. CIER J.F., MAULARD C. et SITE J.
La pénétration intracellulaire du sodium dans l'hypertension artérielle rénale expérimentale chez le Rat.
Rev. Franç. Et. Cl. Biol., 1954, 10 : 1053-1061

41. CONWAY J. et LAUWERS P.
Hemodynamic and hypotensive effects of long term therapy with chlorothiazide.
Circulation, 1960, 21 : 21-27

42. CONWAY J. et PALMERO H.
The vascular effect of the thiazide diuretics.
Arch. Int. Med., 1963, 111 : 203-207

43. COOPER J.A.D., RADIN N.S. et BORDEN C.
A new technique for simultaneous estimation of total body water and total exchangeable body sodium using radioactive tracers.
J. Lab. Clin. Med., 1958, 52 : 129-137

44. CORCORAN A.C., TAYLOR R.D. et PAGE I.H.
Controlled observations on the effect of low sodium dietotherapy in essential hypertension.
Circulation, 1951, 3 : 1-16

45. CORSA J., OLNEY J.M., STEENBURG R.W., BALL M.R. et MOORE F.D.
The measurement of exchangeable potassium in man by isotope dilution.
J. Clin. Invest., 1950, 29 : 1280-1295

46. COTLOVE E.
Mechanism and extent of distribution on inulin and sucrose in chloride space of tissues.
Amer. J. Physiol., 1954, 176 : 396-410

47. CRANDALL L.A. et ANDERSON M.X.
Estimation of state of hydration of body by amount of water available for solution of sodium thiocyanate.
Amer. J. Dig. Dis., 1934, 1 : 126-131

48. CURRAN P.F. et GILL J.R.
The effect of calcium on sodium transport by brog skin.
J. Gen. Physiol., 1962, 45 : 625-641

49. CYON E. et LUDWIG C.
Die reflexe eines der sensiblen nerven des herzen auf die motorischen der blutgefässe.
Ber. über die Verh. d. Königl Sachs. Ges. d. Wiss, Leipzig (Math. Phys. Kl.) 1866, 18 : 307-328

50. DA COSTA E. et CLAYTON R.
Studies of dietary restriction and rehabilitation.
J. Nutr., 1950, 41 : 597-606

51. DAHL L.K.
Salt intake, adrenocortical function and hypertension.
Nature (London), 1958, 181 : 989-990

52. DAHL L.K. et LOVE R.A.
Evidence for relation ship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension.
A.M.A. Arch. Int. Med., 1954, 94 : 525-531

53. DAHL L.K. et LOVE R.A.
Etiological role of sodium chloride intake in essential hypertension in humans.
J. Amer. Med. Assoc., 1957, 164 : 397-400

54. DANIEL E.E. et DANIEL B.N.
Effect of maturity and desoxycorticosterone induced hypertension on tissue electrolyte.
Amer. J. Physiol., 1955, 82 : 567-571

55. DANIEL E.E. et DAWKINS O.
Aorta and smooth muscle electrolytes during early and late hypertension.
Amer. J. Physiol., 1957, 190 : 70-76

56. DAVIES R.E., KORNBERG H.L. et WILSON G.M.
Relation between total and exchangeable sodium in the body.
Nature (London), 1952, 170 : 979

57. DEANE N.G., SCHREINER G.E. et ROBERTSON J.S.
Velocity of distribution of sucrose between plasma and interstitial fluid, with reference to use of sucrose for the measurement of extracellular fluid in man.
J. Clin. Invest., 1951, 30 : 1463-1468

58. DEANE N.G., ZIFF M. et SMITH H.W.
Distribution of sodium and potassium in man.
J. Clin. Invest., 1952, 31 : 197-199

59. DE CASTRO F.
Nuevas observaciones sobre la innervacion de la region carotidea. Los quimio y preso-receptores.
Trav. Inst. Cajal invest. Biol., 1940, 32 : 297-384

60. DEMANET J.C.
La mesure du sodium et du potassium échangeable chez le Rat.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, 9 : 871-874

61. DESAULLES E.
Les compartiments corporels chez le chien hypertendu.
Thèse de Médecine - Strasbourg. 1966. N° 88

62. DESAULLES E., VELLY J., FONTAINE J.L., BLOCH R. et SCHWARTZ J.
Compartiments corporels et Hypertensions artérielles expérimentales.
Thérapie, 1967, 22 : 1349-1356

63. DODD W.A. et DANIEL E.E.
Electrolytes and arterial muscle contractility.
Circ. Res., 1960, 8 : 451-463

64. DRURY D.R.
The production by a new method of renal insufficiency and hypertension in the rabbit.
J. Exp. Med., 1938, 68 : 693-701

65. EDELMAN I.S., CARDOZO R.H. et HALEY H.B.
Body composition : studies in human being by dilution principle.
Science, 1952, 115 : 447-454

66. EDELMAN I.S., JAMES A.H., BROOKS L. et MOORE F.D.
Body sodium and potassium ; normal total exchangeable sodium ; its measurements and magnitude.
Metabolism., 1954, 3 : 530-538

67. EDELMAN I.S. et LEIBMAN J.
anatomy of body water and electrolytes.
Amer. J. Med., 1959, 27 : 256-277

68. EDMAN A.P. et SCHILD H.O.
The need for calcium in the contractile responses induced by acethylcholine and potassium in the rat uterus.
J. Physiol., (London), 1962, 161 : 424-441

69. EICHELBERGER L.
The distribution of water and electrolytes between blood and skeletal muscle in experimental hypertension.
J. Exp. Med., 1943, 77 : 205-213

70. ELKINTON J.R. et TAFFEL M.
Apparent volume of distribution of sulfocyanate and of sulfanilamide in Dog.
Amer. J. Physiol., 1942, 138 : 126-135

71. FASCIOLO J.C., LELOIR L.F., MUNOZ J.M. et BRAUN-MENENDEZ E.
On the specificity of renin.
Science, 1940, 92 : 554-555

72. FEIGL E.O., PETERSON L.H. et JONES A.W.
Mechanical and chemical properties of arteries in experimental hypertension.
J. Clin. Invest., 1963, 42 : 1640-1647

73. FERIOLI V., FRANCOIS B. et TRAEGER J.
La mesure des liquides extracellulaires par le Brome 82.
Path. Biol. (Paris), 1966, 14 : 283-296

74. FEISAL K.A., ECKSTEIN J.W., HORSLEY A.W. et KEASLING H.H.
effects of chlorothiazide on forearm vascular responses to norepinephrine.
J. Appl. Physiol., 1961, 16 ; 549-552

75. FORBES G.B.
Studies on sodium in bone.
J. Pediat., 1960, 56 : 180-190

76. FORBES G.B. et LEWIS A.M.
Total sodium, potassium and chloride in adult man.
J. Clin. Invest., 1956, 35 : 596-600

77. FORBES G.B. et PESLEY A.
Estimation of total body sodium by isotopic dilution ; studies on young adults.
J. Clin. Invest., 1951, 30 : 558-565

78. FORMANEK K. et KENNER T.
Special features of the action of a new diuretic.
Brit. J. Pharmacol., 1966, 26 : 27-33

79. FOY J.M. et SCHNIEDEN J.
Estimations of total body water (virtual tritium space) in rat, cat, rabbit, guinea pig, and man and the biological half life of tritium in man.
J. Physiol. (London), 1960, 154 : 169-176

80. FREED S.C., ROSENMAN R.H. et SMITH M.K.
Nature of the pressor response induced by cortisone in potassium deficient rats.
Amer. J. Physiol. 1954, 178 : 85-88

81. FREED S.C., ST GEORGE S. et ROSEMAN R.H.
Aorta electrolytes of hypotensive potassium deficient rats.
Amer. J. Physiol., 1958, 195 : 445-447

82. FREED S.C., ST GEORGE S. et ROSEMAN R.H.
Arterial wall potassium in renal hypertensive rats.
Circ. Res., 1959, 7 : 219-223

83. FREIS E.D.
Chimical pharmacology and use of chlorothiazide in the treatment of hypertension.
Hypertension - The first Hahnemann symposium on hypertensive disease - WB Saunders ed. Philadelphie et Londres, 1959, 545-549.

84. FREIS E.D.
Mechanism of hypotensive action of saluretics.
in Essential hypertension - an international symposium
Springer ed. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960, 171-191

85. FREIS E.D.
Hemodynamics of hypertension.
Physiol. Rev., 1960, 40 : 27-54

86. FREIS E.D.
Acute antihypertensive effects of chlorothiazide.
Amer. J. Cardiol., 1961, 8 : 880-883

87. FREIS E.D., WANCO A., WILSON I.M. et PARRISH A.E.
Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patients.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1958, 71 : 450-455

88. FRIEDMAN S.M. et FRIEDMAN C.L.
Effects of ions on vascular smooth muscle.
Dow, Ph. pp 1135-1166 in Hamilton W.F. et
Handbook of physiology - Section 2 -
Circulation - vol. 2.
1786 pp. - Washington D.C. - Americal Physiological Society - 1963

89. FRIEDMAN S.M., FRIEDMAN C.L. et NAKASHIMA M.
The hypertensive effect of compound f - acetate (17-OH corticosterone - 21 acetate) in the rat.
Endocrinology, 1954, 51 : 401

90. FRIEDMAN S.M., JAMIESON J.D. et FRIEDMAN C.L.
Sodium gradient, smooth muscle tone and blood pressure regulation.
Circ. Res., 1959, 17 - : 44-53

91. FRIEDMAN S.M., NAKASHIMA M., FRIEDMAN C.L.
Relation of saluretic and hypotensive effects of hydrochlorothiazide in the rat.
Amer. J. Physiol., 1960, 198 : 148-152

92. FRIEDMAN S.M., SRETER F.A., NAKASHIMA M. et FRIEDMAN C.L.
Adrenal cortex and neurohypophyseal deficiency in salt and water homeostasis of rats.
Amer. J. Physiol., 1962, 203 : 697-701

93. FURCHGOTT R.F.
Pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmacol. Rev. 1955, 7 : 183-265

94. GAMBLE J.L. et ROBERTSON J.S.
Volume of distribution of radioactive chloride in dogs ; comparison with sodium, bromide and inuline space.
Amer. J. Physiol., 1952, 171 : 659-667

95. GAMBLE J.L., ROBERTSON J.S., HANNIGAN C.A. FORSTER C.G. et FARR L.E.
Chloride bromide sodium and sucrose space in Man.
J. Clin. Invest., 1953, 32 : 483-489

96. GARRAHAN P., VILLAMIL M.F. et ZADUNAISKY J.A.
Sodium exchange and distribution in the arterial wall.
Amer. J. Physiol., 1949, 157 : 387-393

97. GAUDINO M. et LEVITT M.F.
Inuline space as a measure of extracellular fluid.
Amer. J. Physiol., 1949, 157 : 387-393

98. GESSLER U. et NEUHAUS M.
Experimentelle Untersuchungen intra und extracellulärer Elektrolyt und Wassergehalts veränderungen nach Chlorthalidonbehandlung.
Arch. Exp. Path. Pharmakol., 1962, 244 : 63-70

99. GIFFORD W.R., LATTOX R.V., ORVIS L.A., SONES A.D. et ROSEVERA W.J.
Effects of thiazide diuretics on plasma volume, body electrolytes and excretion of aldosterone in hypertension.
Circulation, 1961, 24 : 1197-1205.

100. GILLENWATER J.Y., SCOTT J.B. et FROHLICH E.D.
Effect of chlorothiazide on response of renal vascular bed to vasoactive substances.
Circ. Res., 1962, 11 : 283-286

101. GILMAN A. et PHILIPS F.
The renal clearance of thiosulfate with observations on its volume distribution.
Amer. J, Physiol., 1946, 146 : 348-357

102. GOLDBLATT H., LYNCH J., HANZAL R. et SUMMERVILLE W.W.
Studies on experimental hypertension : Production of persistent elevation of systemic blood pressure by means of renal ischaemia.
J. Exp. Med., 1934, 59 : 347-379

103. GRAVILESCU S.
Research on the electrolytic composition of tissues in hypertensive rats.
Med. Interm. (Bucur), 1963, 15 : 1003-1008

104. GREEN D.M., REYNOLDS T.B. et GIRERD R.J.
Mechanisms of desoxycorticosterone action ; effects on tissue sodium concentration.
Amer. J. Physiol., 1955, 181, 105-113

105. GREENE R.W. et SAPIRSTEIN L.A.
Total body sodium, potassium and nitrogen in rats made hypertensive by subtotal nephrectomy.
Amer. J. Physiol., 1952, 169 : 343-349

106. GROLLMAN A.
A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammal.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 57 : 102-104

107. GROLLMAN A.
The pathogenesis of "adrenal regeneration" hypertension.
Endocrinology, 1958, 63 : 460-463

108. GROLLMAN A. et DAHR A.S.
Effect of chlorothiazide on the water and electrolyte content of the tissues.
Texas Reports on Biology and Medicine, 1966, 24 : 164-168

109. GROLLMAN A. et HARRISON T.R.
Effect of rigid sodium restriction on blood pressure and survival of hypertensive rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, 60 : 52-55

110. GROLLMAN A., MUIRHEAD E.E. et VANATTA J.
Role of the kidney in pathogenesis of hypertension as determined by a study of the effects of bilateral nephrectomy and other experimental procedures on the blood pressure of the dog.
Amer. J. Physiol., 1949, 157 : 21-30

111. GROLLMAN A. et SHAPIRO A.P.
The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension.
J. Clin. Invest., 1953, 32 : 312-316

112. HAGEMEIJER F., RORIVE G. et SCHOFFENIELS E.
Rat aortic electrolyte after incubation in plasma or in salive solution.
Arch. Int. Physiol., 1965, 73 : 720-725

113. HAGEMEIJER F., RORIVE G. et SCHOFFENIELS E.
Flux ionique dans la paroi artérielle de l'aorte de Rat
Arch. Int. Physiol., 1966, 74 : 324-326

114. HAGEMEIJER F., RORIVE G. et SCHOFFENIELS E.
Composition cationique de différents tissus du rat au cours de l'hypertension artérielle expérimentale.
Arch. Int. Physiol., 1966, 74 : 807 - 811

115. HAIGH C.P. et SCHNIEDEN H.
Virtual deuterium oxide space (total body water) in normal and protein deficient rats.
J. Physiol. (London), 1956, 131 : 377-382

116. HALPERN B.N., MEYER P., LAGRUE G. et MILLIEZ P.
Augmentation du sodium des parois artérielles et artériolaires en fonction de la durée de l'hypertension artérielle.
J. Urol. Nephrol. (Paris), 1964, 70 : 143-147

117. HALPERN B., MILLIEZ P., MEYER P. et LAGRUE G.
Increase in sodium content in the arterial walls during experimental hypertension.
Nature, (London), 1964, 201 : 505

118. HARRISSON H.E., DARROW D.C. et YANNET H.
The total electrolyte content of animals and its probable relation to the distribution of body water.
J. Biol. Chem., 1936, 113 : 515-529

119. HAXHE J.J.
Mesures des compartiments corporels méthodes et résultats.
J. Physiol. (Paris), 1964, 56 : 7-109

120. HEADINGS U.E., RONDELL D.A. et BOHR D.F.
Bound sodium in artery wall.
Amer. J. Physiol., 1960, 199 : 783-787

121. HELLERSTEIN S., KAISER C., DARROW D.C. et YANNET H.
The distribution of bromide and chloride in the Body.
J. Clin. Invest., 1960, 39 : 282-287

122. HERING H.E.
Die änderung der Herzschlagzahl durch änderung arteriellent Blutdruckes erfolgt auf reflectorischen Wege.
Pflüg. Arch. Physiol., 1924, 206 : 721-723

123. HERING H.E.
Die karotissinus reflexe auf Herz und gefässe vom normal-physiologischen, pathologisch-physiologischen und klinischen Standtpunkt.
Dresden : Steinkopff, 1927, 72 : 165-166

124. HEYMANS C.
Action of drugs on carotid body and sinus.
Pharmacol. Rev., 1955, 7 : 119-142

125. HEYMANS C.
Action of drugs on carotid body and sinus.
Pharmacol. Rev., 1955, 7 : 119-142

126. HEYMANS C. et BOUCKAERT J.J.
Modifications de la pression artérielle après section des quatre nerfs frénateurs chez le Chien.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1934, 117 : 252-255

127. HICKLER R.B., BIRBARI A.E., KAMM D.E. et THORN G.N.
Studies on a vasodepressor and antihypertensive lipid of rabbit renal medulla.
In "International Club on arterial hypertension"
L'expansion ed. 1965, 524 pp : 188-197

128. HOLLANDER W., KRAMSCH D.M., FARMELANT M. et MADOFF I.M.
Arterial wall metabolism in experimental hypertension of coarctation of the aorta of short duration.
J. Clin. Invest., 1968, 47 : 1221-1229

129. HOOCK J.B. et WILLIAMSON H.E.
Effect of furosemide on renal medullary.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 118 : 372-374

130. HURST W.W., SCHEMM F.R. et VOGEL W.C.
Simultaneous determination of total body water by antipyrine and deuterium oxide ; evaluation of the methods on edematous subjects.
J. Lab. Clin. Med., 1952, 39 : 36-40

131. HURWITZ L.
Electrochemistry of smooth muscle as its relationship to contraction.
in : SHANES A.M., Biophysics of Physiological and Pharmacological actions. Amer. Ass. Adv. Sci. Wash. D.C. pp 563-577, 1961

132. IMBS J.L., BROWN J.J., DAVIES D.L., LEVER A.F. et ROBERTSON J.I.S.
Plasma renin concentration in conscions rabbits during pressor infusions of renin.
Clin. Sci., 1967, 32 : 85-90

133. IMBS J.L., VELLY J. et DESAULLES E.
Hypertension chronique par défrénation chez le Rat. Données techniques.
C.R. Soc. Biol., 1968, 162 : 778-785

134. KALTREIDER N.L., MENEELY G.R., ALLEN J.R. et BALE W.F.
Determination of volume of extracellular fluid of body with radioactive sodium.
J. Exp. Med., 1941, 74 : 569-590

135. KAVALER F.
Radiosulfate space in tissues.
Fed. Proc., 1956, 15 : 107

136. KEMPNER W.
Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with rice diet.
North Carolina M.J., 1944, 5 : 125-133

137. KNOLL P.H.
S.B. AKAD. WISS.- WIEN
1885, 92, 439
Cité in C. Heyman et E. Neil :
Reflexogenic areds of the cardiovascular system.
G. et A. Churchill éd. Londres, 1958

138. KNOWLTON A.I., LOEB E.N., STOECK H.C., WHITHE J.P. et HEFFERMAN J.F.
Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate.
J. Exp. Med., 1952, 96 : 187-205

139. KOCH E., MIES H. et NORDMANN M.
Arteriellen Hochdrick durch Dauerausschaltung der Blutdruckzügler ; Methodik der Dauerausschaltung der Blutdruckzügler.
Z. Kreislaufforsch, 1927, 19 : 585-600

140. KOLETSKY S.
Role of salt and renal mass in experimental hypertension.
A.M.A. Arch. Path., 1959, 68 : 11-22

141. KOLETSKY S., RESNICK H. et BEHRIN D.
Mesenteric artery electrolytes in experimental hypertension.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 102 : 12-15

142. KOWALSKI H.G. et RUSTEIN D.D.
Distribution of thiosulfate ion with respect to normal human serum and red blood cells and its application to "extracellular fluid" determination.
J. Clin. Invest., 1952, 31 : 370-374

143. KREMER M., WRIGHT S. et SCARFF R.W.
Experimental hypertension and the arterial lesions in the rabbit.
Brit. J. Exp. Path., 1933, 14 : 281-290

144. KRIEGER E.M.
Neurogenic hypertension in the rat.
Circ. Res., 1964, 15 : 511-521

145. KRIEGER E.M. et MARSEILLAN R.F.
Aortic depressor fibers in the rat : an electrophysiological study.
Amer. J. Physiol., 1963, 205 : 771-774

146. KROGH A. et USSING H.H.
The exchange of hydrogen between the free water and the organic substances, in the living organism.
Skand. Arch. Physiol., 1935, 75 : 90-104

147. LACROIX M., BUSSET R. et MACH R.S.
Utilisation comparative du soufre 35 et du brome 82 pour la détermination du volume de l'eau extracellulaire.
Helvetica Medica Acta, 1965, 2 : 87-134

148. LAGRUE G., MEYER P.H., CHEVILLARD C.L., HALPERN B.W. et MILLIEZ P.
Corrélations entre sodium dans la paroi artérielle : lésions artérielles - tension artérielle chez le Lapin hypertendu.
Club International sur l'hypertension artérielle
Expansion éd., 1966, 231-239

149. LAPICQUE L.
Documents ethnographiques sur l'alimentation minérale.
L'Anthropologie, 1896, 7 : 35

150. LARAMORE D.C. et GROLLMAN A.
Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive rats.
Amer. J. Physiol., 1950, 161 : 278-282

151. LAVIETES P.H., BOURDILLON J. et KLINGHOFFER K.A.
Volume of extracellular fluids of body.
J. Clin . Invest., 1936, 15 : 261-268

152. LEDINGHAM J.M.
The distribution of water, sodium and potassium in heart and skeletal muscle in experimental renal hypertension in rats.
Clin. Sci., 1953, 12 : 337-349

153. LEDINGHAM J.M. et COHEN R.D.
Changes in the extracellular fluid volume and cardiac output during the development of experimental renal hypertension.
Canad. Med. Ass. J., 1954, 90 : 292-294

154. LEIBMANN J., GOTCH F.A. et EDELMAN I.S.
Tritium assay by liquid scintillation spectrometry comparison of tritium and deuterium oxides as tracers for body water.
Circ. Res., 1960, 8 : 907-912

155. LEMLEY-STONE J., DARBY W.J. et MENEELY G.R.
Effect of dietary sodium : potassium ratio and body content of sodium and potassium in rats.
Amer. J. Cardiol., 1961, 8 : 748-753

156. LENEL R., RODBARD S. et KATZ L.N.
Arterial hypertension in the chicken.
Amer. J. Physiol., 1948, 152 : 557

157. LEVER A.F., MOWBRAY J.F. et PEART W.S.
Blood flow and blood pressure after noradrenaline infusions.
Clin. Sci., 1961, 21 : 69-74

158. LEVER A.F. et ROBERTSON J.I.
Renin in the plasma of normal and hypertensive rabbits
J. Physiol. (London), 1964, 170 : 212-218

159. LEVITT M.F. et GAUDINO M.
Use of radioactive isotopes to measure intracellular cation concentrations in normal dog.
Amer. J. Physiol., 1949, 159 : 67-72

160. LÜTTGAU H.C. et NIEDERGERKE R.
The antagonism between Ca et Na ions on the frog's heart.
J. Physiol. (London), 1958, 143 : 486-505

161. MARINI V., BERETTA R., SANTAMBROGIO S. et GILARDI F.F.
Variazioni del contenuti di acqua, elettroliti e di alcune componenti proteici delle arterie femorali e polmonari di cani con ipertensione nefrogena.
Atti. Accad. Med. Lombarda, 1963, 18 : 254-259

162. MARINI V., GILARDI F.F. et LANUCORA P.
Composizione idrosalina del plasma e di diversi tessuti di ratti, conigli e cani con ipertensione acuta da occlusione delle arterie carotidi e da deafferentazione barocettiva.
Atti Accad. Med. Lombarda, 1961, 16 : 196-202

163. MANERY J.F. et HAEGE L.F.
Extent to which radioactive chloride penetrates tissues and its significance.
Amer. J. Physiol., 1941, 134 : 83-93

164. MARSHALL E.K., CULTING W.C. et EMERSON K.
Acetylation of paraaminobenzene sulfonamide in the animal organism.
Science, 1937, 85 : 202-203

165. MATHE G.
L'hydratation cellulaire : étude de certains problèmes concernant la physiologie et la pathologie.
Thèse de Médecine - Paris - 1952

166. MC DOUGALL E.J., VERZAR F., ERLENMEYER H. et GAERTNER H.
Heavy water in the animal body.
Nature (London), 1934, 134 : 1006-1007

167. MENEELY G.R. et BALL C.O.T.
Experimental epidemiology of chronic sodium chloride toxicity and the protective effect of potassion chloride.
Amer. J. Med., 1958, 25 : 713-725

168. MENEELY G.R., BALL C.O.T. et YOUMANS J.B.
Chronic sodium chloride toxicity : the protective effect of added potassium chloride.
Ann. Int. Med., 1957, 47 : 263-273

169. MENEELY G.R. et DAHL L.K.
Electrolytes in hypertension : the effects of sodium chloride ; the evidence from animal and human studies.
Med. Clin. N. Amer., 1961, 45 : 271 - 283

170. MENEELY G.R., LEMLEY-STONE J. et DARBY W.J.
Changes in blood pressure and body sodium of rats.
Amer. J. Cardiol., 1961, 8, 527- 532

171. MENEELY G.R., TUCKER R.G., DARBY W.J. et AUERBACH S.H.
Chronic sodium chloride toxicity : hypertension renal and vascular lesions.
Ann. Int. Med., 1953, 39 : 991-998

172. MENEELY G.R., TUCKER R.G., DARBY W.J. et AUERBACH S.H.
Chronic sodium chloride toxicity in albino rat. II occurence of hypertension and of syndrome of edema and renal failure.
J. Exp. Med., 1953, 98 : 71-80

173. MILLIEZ P., MEYER P., LAGRUE G., BOIVIN P. et MARTIN M.
Action hypotensive d'un extrait de rein chez le Lapin en hypertension artérielle expérimentale.
Path. Biol., 1963, 11 : 184-187

174. MOORE F.D.
Determination of total body water and solids with isotopes.
Science, 1946, 104,: 157-160

175. MOORE F.D., OLESEN K.H., MC MURREY J.D., PARKER H.V., BALL M.R. et BOYDEN C.M.
The body cell mass and its supporting environment - Body composition in health and disease.
535 pp, Philadelphie-Londres. W.B. Saunders, 1963

176. MUIRHEAD E.E., DANIELS E.G. et HINMAN J.W.
Renomedullary antihypertensive principle.
pp 524 : 177-185. L'expansion ed. 1965
in "international club on arterial hypertension"

177. MULROW P.J., OESTEREICH A.N. et SWAN R.C.
Measurement of extracellular fluid volume of nephrectomized dogs with mannitol, sucrose, thiosulfate and radiosulfate.
Amer. J. Physiol., 1956, 185 : 179-184

178. MURPHY B., DOSSETOR J.B. et BECK J.C.
Serial determination of extracellular fluid volume using the radiosulfate space method.
Canad. J. Biochem., 1963, 41 : 497-510

179. NICHOLS G.Jr., NICHOLS N., WEIL W.B. et WALLACE W.M.
The direct measurement of the extracellular phase of tissues.
J. Clin. Invest., 1953, 32 : 1299-1308

180. NIEDERGERKE R.
Movements of Ca in frog heart ventricles at rest and during contractures.
J. Physiol. (London), 1963, 167 : 515-550

181. NIEDERGERKE R.
Movements of Ca in beating ventricles of the frog heart.
J. Physiol. (London), 1963, 167 : 551-580

182. NORMAN N.
The participation of bone in the sodium and potassium metabolism of the rat. Simultaneous determination of the exchangeable body sodium and potassium, and the exchangeable and inexchangeable fractions of the ions in bone in the normal rat.
Acta Physiol. Scand., 1963, 57 : 363-372

183. O'SHAUGHNESSY W.B.
Experiments on blood in cholera.
Lancet - 1831 - 1832, 1 : 490

184. PAGE I.H.
The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis.
J. Amer. Med. Assoc., 1939, 113 : 2046-2048

185. PAINTER E.E.
Total body water in the dog.
Amer. J. Physiol., 1940, 129 : 744-755

186. PICKERING G.W., KISSIN M. et ROTHSCHILD P.
The relationship of the carotid sinus mechanism to persistent high blood pressure in man.
Cli. Sci., 1936, 2 : 193

187. PICKERING G.W. et PRINZMETAL M.
Experimental hypertension of renal origin in the rabbit.
Cli. Sci., 1938, 3 : 357-368

188. PINES K.L. et PERERA G.A.
Sodium chloride restriction in hypertensive vascular disease.
Med. Clin. N. Amer., 1949, 33 : 713-725

189. PRENTICE T.C., SIRI W., BERLIN N.I., HYDE G.M., PARSON R.J., JOINER E.E. et LAWRENCE J.H.
Studies of total body water with tritium.
J. Clin. Invest., 1952, 31, 412-418

190. PREZIOSI P., MARMO E. et MIELE E.
On the mechanism of the antihypertensive effect of hydrochlorothiazide.
Chemotherapia (Basel), 1961, 2 : 1-6

191. RAAB W.
Transmembrane cationic gradient and blood pressure regulation. Interaction of corticoïds, catecholamines and electrolytes on vascular cells.
Amer. J. Cardiol., 1959, 4 : 752

192. RAISZ L.G., YOUNG M.K. et STINSON I.T.
Comparaison of the volumes of distribution of inulin, sucrose and thiosulfate in normal and nephrectomized dogs.
Amer. J. Physiol., 1953, 174 : 72-78

193. REGNIERS P.
Le sinus carotidien en clinique.
Revue belge Sci. Med., 1930, 2 : 601

194. REGNIERS P.
Nerfs cardio-aortiques et sino-carotidiens : arythmies cardiaques expérimentales chez le Lapin. Influence de l'ergotamine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1930, 39 : 371-399

195. REGOLI D., HESS R., BRUNNER H., PETERS G., et GROSS F.
Interrelationship of renin content in kidney and blood pressure in renal hypertensive rats.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1962, 140 : 416-422

196. RICHMOND J.E. et HASTINGS A.B.
Distribution equilibria of sulfate in vitro between red blood cells and plasma.
Amer. J. Physiol., 1960, 199 : 821-823

197. RICHMOND C.R., LANGHAM W.H. et TRUJILLO T.T.
Comparative metabolism of tritiated water by mammals.
J. Cell. Comp. Physiol., 1962, 59 : 45-53

198. RODDIE I.C. et KIRK S.
Transmembrane action potentials from smooth muscle in turtle arteries and veins.
Science, 1961, 134 : 736-737

199. ROSENMAN R.H., FREED S.C. et FRIEDMAN M.
The peripheral vascular reactivity of potassium deficient rats.
Circulation, 1952, 5 : 412-414

200. ROSENMAN R.H., FREED S.C. et FRIEDMAN M.
Effect of desoxycorticosterone acetate upon the blood pressure of rats fed varied dietary intakes of potassium and sodium.
J. Clin. Endocrinol., 1954, 14 : 661-665

201. RUDO J. et SAGILD U.
Total and exchangeable potassium in humans.
Nature (London), 1955, 175 : 774

202. SAPIRSTEIN L.A., BRANDT W.L. et DRURY D.R.
Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solutions for drinking water.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 73 : 82-85

203. SCHLOERB P.R., FRIIS-HANSEN B.J., EDELMAN I.S. SALOMON A.K. et MOORE F.D.
The measurement of total body water in the human subject by deuterium oxide dilution, with a consideration of the dynamics of deuterium distribution.
J. Clin. Invest., 1950, 29 : 1296-1310

204. SCHMIDT C.
Charakteristik der epidemischen cholera gegenüber verwandten transudations anomalieen. Eine physiologisch - chemische untersuchung.
Leipzig und Mitau, 1850

205. SCHOFFENIELS E.
Espace extracellulaire des fibres musculaires lisses.
Arch. Int. Physiol., 1966, 74 : 845-852

206. SCHOFFENIELS E., HAGEMEIJER F. et RORIVE G.
La composition ionique des cellules de l'aorte du Rat.
Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 1965, 5 : 861-885

207. SCHWARTZ I.L.
Measurement of extracellular fluid by means of a constant infusion technique without collection of urine.
Amer. J. Physiol., 1950, 160 : 526-531

208. SCHWARTZ I.L., SCHACHTER D. et FREINKEL N.
Measurement of extracellular fluid in man by means of constant infusion technique.
J. Clin. Invest., 1949, 28 : 1117-1125

209. SCORNICK O.A. et PALADINI A.C.
Angiotensin blood levels in dogs with experimental renal hypertension.
Amer. J. Physiol., 1961, 201 : 526-530

210. SELYE H., HALL C.E., et ROWLEY E.M.
Malignant hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride.
J. Canad. Med. Ass., 1943, 49 ; 88-92

211. SELYE H. et STONE H.
The role of sodium chloride in production of nephrosclerosis by steroids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1943, 52, 190-193

212. SELYE H. et STONE H.
Pathogenesis of the cardiovascular and renal changes with usually accompagny malignant hypertension.
J. Urol., 1946, 56 : 399-419

213. SHANES A...
Electrochemical aspects of physiological and pharmacological action on excitable cells.
Pharmacol. Rev., 1958, 10 : 59-273

214. SHEATZ G.C. et WILDE W.S.
Transcapillary exchange rate and volume of distribution of sulfate and sodium as indicate by $S^{35}O_4$ and Na^{24} in the rat.
Amer. J. Phys., 1950, 162 : 687-694

215. SKELTON F.R.
Developpement of hypertension and cardiovascular-renal lesions during adrenal regeneration in the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 90 : 342-346

216. SKELTON F.R.
A study of the natural history of adrenal regeneration hypertension.
Circ. Res., 1959, 7 : 107-117

217. SOBERMAN R.J.
A comparison of total body water as determined by antipyrine and dessication in rabbits.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 71 : 172-173

218. SOBERMAN R.J.
Use of antipyrine in measurement of total body water in animals.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 74 : 789-792

219. STOCLET J.C.
Mouvements du calcium dans le muscle strié au repos et en fonctionnement, étudiés chez le Rat in vivo.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1964, 158 : 1277-1280

220. STOCLET J.C.
Mouvements du calcium dans le muscle au repos et en activité chez le Rat in vivo.
Thèse de Sciences - Paris (1966) n° 5380

221. STURTEVANT F.M.
Prevention of adrenal-regeneration hypertension by an aldosterone blocker.
Endocrinology, 1959, 64 ; 2 : 299-300

222. SWAN R.C., MADISSO H. et PITTS R.F.
Measurement of extracellular fluid volume in nephrectomized dogs.
J. Clin. Invest., 1954, 32 : 1447-1456

223. TALSO P.J., MILLER C.E., CARBALLO A.J. et VASQUEZ I.
Exchangeable potassium as a parameter of body composition.
Metabolism, 1960, 9 : 456-471

224. TALSO P.J., REMENCHICHIK A.P. et CUTILETTA A.F.
Effects of diuretic agents on serum and tissue electrolytes in rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122 : 78-81

225. TASAKI I., TEORELL T. et STYROPOULOS C.S.
Movements of radioactive tracers across squid axon membrane.
Amer. J. Physiol., 1961, 200 : 11-15

226. TOBIAN L.
Electrolytes of arterial wall in experimental renal hypertension.
Circ. Res., 1956, 4 : 671-675

227. TOBIAN L.
Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension.
Physiol. Rev., 1960, 40 n° 2 : 280-312

228. TOBIAN L.
Why do thiazide diuretics lower blood pressure in essential hypertension ?
Ann. Rev. Pharmacol., 1967, 7 : 399-408

229. TOBIAN L. et BINION J.T.
Tissue cations and water in arterial hypertension.
Circulation, 1952, 5 : 754-758

230. TOBIAN L. et BINION J.
Artery wall electrolytes in renal and DOCA hypertension.
J. Clin. Invest., 1954, 33 : 1407-1414

231. TOBIAN L., JANEEK J., TOMBOULIAN A. et FERREIRA D.
Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension.
J. Clin. Invest., 1961, 40 : 1922-1925

232. TOBIAN L., JANEEK J., FOKER J. et FERREIRA D.
Effect of chlorothiazide on renal juxtaglomerular cells and tissue electrolytes.
Amer. J. Physiol., 1962, 202 : 905-908

233. TOBIAN L. et REDLEAF P.D.
Effect of hypertension on arterial wall electrolytes during desoxycorticosterone administration.
Amer. J. Physiol., 1957, 189 : 451-454

234. TOBIAN L. et REDLEAF P.D.
Ionic composition of the aorta in renal and adrenal hypertension.
Amer. J. Physiol., 1958, 192 : 325-330

235. TOBIAN L., CLISCY R. et CHESLEY G.
Water content of arteriolar wall, in renovascular hypertension.
Amer. J. Physiol., 1969, Vol. 216 n° 1 : 22-24

236. TOUSSAINT C., WOLTER R. et SIBILLE P.
Hypertension et lésions artérielles provoquées chez le Rat par l'ingestion de quantités excessives de chlorure de sodium.
Rev. Belge Path. et Med. Exp., 1953, 23 : 83-101

237. VALETTE G., COHEN Y. et HUIDOBRO H.
Action du calcium à l'état complexe par l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique sur la sensibilité des organes isolés à divers agents pharmacodynamiques.
J. Physiol. (Paris), 1957, 49 : 409-413

238. VEALL N. et VETTER H.
Radioisotope technique in clinical research and diagnosis.
lère édition. 417 pp, Londres. Butterworths, 1958

239. VELLY J.
Contribution à l'étude de l'hypertension de type Goldblatt.
Thèse de Pharmacie - Strasbourg n° 26 (1967)

240. VELLY J. et BLOCH R.B.
L'hypertension artérielle expérimentale d'origine corticosurrénalienne.
La Vie Médicale, 1967, 393-401

241. VILLAMIL M.F., RETTORI V., YEYATI N. et KLEEMAN C.R.
Chloride exchange and distribution in the isolated arterial wall.
Amer. J. Physiol., 1968, 215 : 833-839

242. VILLAMIL M.F., RETTORI V., BARAJOS L. et KLEEMAN C.R.
Extracellular space and the ionic distribution in the isolated arterial wall
Amer. J. Physiol., 1968, 214 : 1104-1112

243. WALSER M., SELDIN D.W. et GROLLMAN A.
An evaluation of radiosulfate for the determination of the volume of extracellular fluid in man and dogs.
J. Clin. Invest., 1953, 32 : 299-311

244. WEISS G.B.
Homogeneity of extracellular space measurement in smooth muscle.
Amer. J. Physiol., 1966, 210, 2 : 771-776

245. WHITE H.L. et ROLF D.
Inulin space as a function of equilibration time.
Amer. J. Physiol., 1956, 185 : 152-158

246. WHITE H.L. et ROLF D.
Whole body and tissue and sucrose space in the rat.
Amer. J. Physiol., 1957, 188 : 151-155

247. WHITE H.L. et ROLF D.
Comparison of various procedures for determining sucrose and inulin space in the dog.
J. Clin. Invest., 1958, 37 : 8-19

248. WILLIAMSON A.W.R. et MOORE F.D.
Norepinephrine sensitivity of isolated rabbit aorta strips in solutionsof varying pH and electrolyte content.
Amer. J. Physiol., 1960, 198 : 1157-1160

249. WINER B.M.
The antihypertensive actions of benzothiadiazines.
Circulation, 1961, 23 : 211-218

250. WINKLER A.W., ELKINTON J.R. et EISENMAN A.J.
Comparison of sulfocyanate with radioactive chloride and sodium in the measurement of extracellular fluid.
Amer. J. Physiol., 1943, 139 : 239-246

251. WOLF K. et GEISLER U.
Experimentelle Untersuchungen zum Elektrolytstoffwechsel nach Chlorthalidonbehandlung.
Arch. Exp. Path. Pharmakol., 1964, 247 : 136-143

252. YAMABAYASHI H. et HAMILTON W.F.
Effect of sodium ion on contractility of the dog's aortic strip in response to catecholamines.
Amer. J. Physiol., 1959, 197 : 993-996

Vu, Strasbourg, le 7 novembre 1969.

Le Président du Jury,

J.Cl. STOCLET.

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 13 Novembre 1969

Le Président du Conseil Transitoire
Chargé des fonctions de Doyen,

G. DIRHEIMER.

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 13 Novembre 1969.

Le Président du Conseil Transitoire
Chargé des fonctions de Doyen,

G. DIRHEIMER.